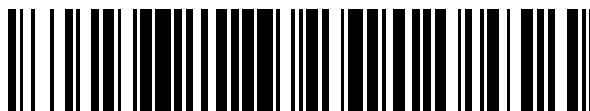


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 451**

51 Int. Cl.:

A61K 39/39 (2006.01)

A61K 39/295 (2006.01)

A61K 39/116 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2001** **E 01931522 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012** **EP 1265633**

54 Título: **Coadyuvante para vacunas**

30 Prioridad:

14.03.2000 DE 10012370

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.03.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS GMBH
(100.0%)
EMIL-VON-BEHRING-STRASSE 76
35041 MARBURG, DE**

72 Inventor/es:

BROKER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 451 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Coadyuvante para vacunas

La invención se refiere al uso de una emulsión de aceite en agua como coadyuvante de administración contralateral. En particular, la invención se refiere a vacunas que contienen una primera vacuna coadyuvada con una emulsión de aceite en agua y una segunda vacuna no coadyuvada con este coadyuvante como asociados de combinación para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tiempo para terapia o profilaxis. De modo muy particular, la invención se refiere a combinaciones de una vacuna contra la gripe coadyuvada con MF59 y de una segunda vacuna.

Se han desarrollado hasta la fecha numerosas formulaciones de vacuna que contienen patógenos atenuados o antígenos de subunidades proteicas. Las preparaciones de vacuna convencionales contienen la mayor parte de las veces coadyuvantes para potenciar la respuesta inmunológica. Por ejemplo, a menudo se usan coadyuvantes formadores de depósitos que absorben y/o precipitan el antígeno administrado y forman un depósito en el sitio de inyección. Los coadyuvantes típicos formadores de depósitos típicos incluyen compuestos de aluminio (alumbre) y emulsiones de agua en aceite. No obstante, los coadyuvantes formadores de depósito, aunque aumentan la antigenicidad, a menudo provocan reacciones locales muy persistentes, tales como granulomas, abscesos y cicatrices, cuando se administran subcutánea o intramuscularmente.

Otros coadyuvantes, tales como lipopolisacáridos y muramildipéptidos pueden provocar en inyección reacciones pirógenas o el síndrome de Reiter, tales como por ejemplo síntomas similares a la gripe, dolor articular generalizado y a veces también uveítis anterior, artritis y uretritis. Las saponinas, tales como las derivadas de *Quillaja saponaria*, también se han usado como coadyuvantes en vacunas.

Hace poco se ha desarrollado el MF59, una emulsión submicrométrica de aceite en agua que, en su uso, es inmunoestimulante de forma segura, para su uso en formulaciones de vacunas. Véase, por ejemplo, Ott y col., "MF59-Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (Powell, M.F. y Newman, M.J., ed.) Plenum Press, Nueva York, 1995, páginas 277-296. Hasta la fecha se permiten solo sales de aluminio y MF59 para su uso como coadyuvante para una formulación de vacuna para administrar a seres humanos.

Los coadyuvantes pueden actuar de distintos modos; pueden influir en la red de citocinas, dirigir antígenos a células presentadoras de antígenos potentes, inducir linfocitos T citotóxicos o pueden retardar la liberación del antígeno mediante la formación de depósito. El uso convencional de coadyuvantes y vacunas tiene lugar habitualmente simultáneamente y en el mismo sitio para aumentar una respuesta inmunitaria contra el antígeno administrado.

Para MF59 se ha descrito una separación temporal y espacial de la administración de antígeno y coadyuvante en ensayos en animales, de todas las maneras sin datos más exactos con respecto a los distintos modos de administración (Du puis y col., Vaccine 18 (2000), 434-439, Dupuis y col., Cellular Immunology 186 (1998), 18-27 y Ott y col., MF59-Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (Powell, M.F. y Newman M.J. ed.) Plenum Press, Nueva York, 1995, páginas 277-296), que, no obstante, provoca un aumento de la inmunidad/antigenicidad del antígeno administrado de forma separada temporal y espacialmente. No obstante, no se ha descrito en ninguna parte una administración contralateral (simultánea) de MF59 o una vacuna coadyuvada con MF59 en combinación con una segunda vacuna no coadyuvada con MF59.

Sankilampi y col. (Vaccine. 1997 Jul; 15(10): 1133-7) describe un estudio en el que se ha administrado a los pacientes más ancianos simultáneamente neumococos y una vacuna contra la gripe.

La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente e inesperado de que con la administración separada espacialmente, consecutiva o simultánea, de MF59 o una vacuna coadyuvada con MF59 se logra un efecto sinérgico sobre la antigenicidad/inmunogenicidad de una segunda vacuna no coadyuvada con MF59 en seres humanos.

Este efecto no se esperaba debido al modo de acción de MF59 debatido en la literatura. A este respecto, debe indicarse que el mecanismo de acción de MF59 no está aún totalmente claro.

Ciertamente, se discute una estimulación de la síntesis de citocinas, sobre todo de IL-5 e IL-6 (por ejemplo, Cellular Immunology, 186 (1998), páginas 18-27), no obstante, se ha demostrado, en particular, que MF59 provoca el reclutamiento y activación de células que presentan antígeno tales como células dendríticas, por ejemplo en músculos, que absorben el antígeno y emigran a ganglios linfáticos de drenaje y presentan eficazmente el antígeno a los linfocitos T, lo que al menos debe tomarse como indicación de que debe proporcionarse una proximidad espacial determinada al sitio de administración de coadyuvante o antígeno en el músculo. A pesar de ello, tal como se ha indicado anteriormente, un ensayo en animales de administración separada espacialmente de MF59 y antígeno provoca una coadyuvación (estimulación de la antigenicidad/inmunogenicidad), los efectos encontrados en

la administración contralateral en seres humanos son incluso más sorprendentes cuando se piensa, como saben los expertos desde hace tiempo, que no es posible, en particular, extrapolar los resultados obtenidos con coadyuvantes en ensayos con animales con mamíferos pequeños a mamíferos grandes, sin mencionar a seres humanos. Esto debe tenerse en cuenta, sobre todo, en caso de administración contralateral, debido a que en el caso de mamíferos pequeños la separación espacial no resulta, naturalmente, tan clara.

La administración contralateral simultánea de ambas vacunas, de las que una está coadyuvada con MF59, y una segunda vacuna que no está coadyuvada con MF59, es la forma de realización preferente de la presente invención. "Contralateral", tal como se usa en la presente descripción y en la reivindicaciones, designa la administración en lados del cuerpo opuestos, tal como, por ejemplo, habitualmente, en el músculo deltoides del brazo derecho y del izquierdo.

La administración puede realizarse consecutiva o simultáneamente, siendo preferente la administración simultánea.

La emulsion de aceite en agua usada preferentemente como coadyuvante es MF59, cuya composición y preparación se describe a continuación:

1. Escualeno (2,6,10,15,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexano), aproximadamente el 5 % (39 mg/ml)
2. Polisorbato 80 (Tween® 80), aproximadamente el 0,5 % (4,7 mg/ml)
3. Oleato de sorbitán 85 (Span® 85), aproximadamente el 0,5 % (4,7 mg/ml)
4. Tampón de citrato, pH 6,5, (citrato de trisodio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, agua para inyección)

La preparación de MF59 se realiza de un modo conocido de por sí (Ott y col., MF59-Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (Powell, M.F. y Newman M.J., Ed.) Plenum Press, Nueva York, 1995, páginas 277-296)).

El polisorbato 80 se disuelve en agua para inyección y se añade tampón de citrato de sodio. Aparte se disuelve trioleato de sorbitán en escualeno. Ambas soluciones se combinan y se prepara una emulsión en un homogeneizador (microfluidizador). Después de la filtración a través de un filtro de 22 µm y la separación de las gotas más grandes con tratamiento con nitrógeno se obtiene una emulsión estable lechosa, blanca, que contiene esencialmente partículas con un diámetro < 1,2 µm. La emulsión obtenida puede añadirse a la vacuna que se va a coadyuvar en la preparación o también poco antes de la administración, tal como, por ejemplo, en la formulación con la gluproteína de superficie preparada de forma recombinante gp120 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para impedir cambios conformacionales. También es posible una administración proximal de antígeno y MF59.

"Vacuna", tal como se usa en la descripción y las reivindicaciones, designa antígenos víricos, bacterianos o parasitarios. Estos pueden estar presentes en forma de virus enteros (célula completa), bacterias, parásitos, subunidades proteicas, polisacáridos, conjugados de polisacáridos y ácidos nucleicos. Pueden usarse en forma no modificada galénicamente o también con combinación con vehículos o portadores tales como microesferas, liposomas, nanoesferas, ISCOMS y otros sistemas de suministro de antígeno conocidos por el experto.

Tal como se ha mencionado anteriormente, una forma de realización particularmente preferente de la invención es la administración contralateral combinada simultánea de una vacuna de subunidades proteicas contra la gripe coadyuvada con MF59, tal como Fluid® con una vacuna de polisacáridos capsulares contra *Streptococcus pneumoniae* no coadyuvada. La administración contralateral simultánea de ambas vacunas se ofrece en particular, por lo tanto, porque el círculo de personas para el que se recomienda la vacunación con ambas vacunas coincide ampliamente. Una vacunación contra la gripe, según la comisión de vacunación permanente del Instituto Robert Koch (STIKO) se recomienda especialmente en el caso de pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, inmunosupresión debida a un tratamiento con altas dosis de esteroides, estados postransplante, pacientes sometidos a diálisis), grupos de riesgo específicos tales como diabéticos o residentes de residencias de ancianos. Exactamente, este círculo de personas no solo está particularmente amenazado por infección por gripe, sino que también tiene un riesgo aumentado de infección por neumococos. Las bacterias de la especie *Streptococcus pneumoniae* son los patógenos más frecuentes de bronquitis purulenta e inflamación pulmonar bacteriana. Otras enfermedades graves por neumococos son meningitis purulenta aguda, endocarditis aguda, sepsis y peritonitis. Los *Pneumococcus pneumoniae* presentan una tasa de letalidad del 10 %, y factores de riesgo, tal como pueden encontrarse en el grupo de personas mencionadas anteriormente, aumentan la tasa de letalidad al 20-30 %. A partir de 50 años de edad, la letalidad es incluso superior.

La gripe vírica es una enfermedad infecciosa que provoca fiebre aguda en seres humanos que aparece habitualmente de manera frecuente en forma de epidemia y puede extenderse rápidamente a lo largo de continentes en forma de pandemia. La infección por virus de la gripe aparece preferentemente en los meses de invierno. Se conocen tres tipos del virus de la gripe diferentes: virus de la gripe A, B y C. Los virus de la gripe son virus ARN y están clasificados en la familia de los ortomixovirus. El virus de la gripe es complejo de construir. Consta de un cápside ribonucleico filiforme que está rodeado por una cubierta. En la parte exterior de la cubierta se integran los antígenos hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Ambos antígenos se sitúan como salientes con forma de seta

(clavos) sobre la superficie de la partícula. HA y NA tienen importancia en la adhesión y penetración intracelular del virus. En el caso del virus de la gripe que puede infectar a seres humanos, se conocen tres serotipos de HA (H1, H2 y H3) y dos tipos de NA (NA1 y NA2). Estudios clínicos o preclínicos han demostrado que la HA es capaz de inducir anticuerpos protectores que neutralizan virus.

El virus de la gripe destaca por una peculiaridad genética: El ácido ribonucleico (ARN) vírico está dividido en ocho segmentos, que pueden transmitirse individualmente a los descendientes del virus. Con ello existe la posibilidad de combinaciones discrecionales entre partículas víricas de un tipo de virus. El virus tipo A experimenta el fenómeno de transformación antigénica mediante la deriva antigénica y el desplazamiento antigénico. La deriva antigénica designa una mutación puntual en el gen HA. Las variantes de deriva nuevas son responsables de la aparición de epidemias. Por desplazamiento antigénico se entiende el cambio de secciones génicas grandes entre distintas cepas de la gripe animales y humanas (redistribución de los segmentos de ARN). De este modo en 1957 se reemplazaron antígenos de superficie H1N1 mediante intercambio de segmentos de ARN homólogos entre cepas del virus de la gripe humanas y animales en H2N2 y en 1968 de H2N2 en H3N2. La gripe vírica es una enfermedad que puede encontrarse en todo el mundo, muy contagiosa, que típicamente está provocada de forma pandémica por el tipo A, de forma epidémica por el tipo B y solo esporádicamente por el tipo C.

Las epidemias de gripe A y B causan, en particular en edad escolar o preescolar, tasas de infección altas. Los adultos que conviven con niños pequeños tienen un riesgo particularmente alto de enfermar. Las enfermedades por virus de la gripe A discurren de forma moderada a complicada y afectan a todos los grupos de población. Están particularmente amenazadas las personas con enfermedades crónicas del sistema cardiocirculatorio, de las vías respiratorias con trastornos del metabolismo, trastornos de la función inmunológica y enfermedades renales. También las personas con insuficiencia cardíaca congénita poseen un riesgo particularmente alto de sufrir una infección por virus de la gripe.

Para la prevención se encuentran disponibles vacunas eficaces. Se ofrecen tres tipos de vacunación diferentes: Vacuna con partículas completas inactivadas, de subviriones y de subunidades. En Alemania actualmente se ofrecen vacunas de subviriones y de subunidades. Estas vacunas contra la gripe contienen partículas víricas altamente purificadas, escindidas e inactivadas, conteniendo las vacunas de subunidades solo los antígenos de superficie HA y NA específicos de virus y las vacunas de subviriones además también proteínas de matriz víricas. Las vacunas contienen los antígenos en cada caso de un representante del tipo de virus de la gripe que anualmente establece para la estación correspondiente la OMS para las vacunas actuales. Actualmente este es respectivamente la cepa del virus de la gripe A de la fórmula H3N2 y H1N1, así como una cepa del virus de la gripe B.

Según una "Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines (Nota explicativa sobre la armonización de requerimientos para vacunas contra la gripe)" del "Committee for Proprietary Medicinal Products der European Agency for Evaluation of Medicinal Products (Comité para productos medicinales comerciales de la Agencia europea para la evaluación de productos medicinales)", las exigencias mínimas con respecto a la composición y la potencia de la vacuna contra la gripe se han normalizado y todas las vacunas contra la gripe contienen por ejemplo cada una 15 µl de HA de alguna de las tres cepas para la dosis de vacuna.

La eficacia de una vacuna contra la gripe antes de la enfermedad se encuentra en adultos sanos en más del 75 %. En el caso de personas mayores de 60 años e inmunodeprimidos la tasa de protección es esencialmente inferior. Solo en Alemania mueren de gripe según estimaciones del Colectivo de Trabajo para la Gripe aproximadamente de 5.000 a 10.000 personas, sobre todo personas de los grupos de riesgo.

Para aumentar el efecto protector de la vacuna de la gripe, particularmente en los grupos de riesgo, se han llevado a cabo numerosos ensayos para lograrlo mediante la adición de coadyuvantes. Un coadyuvante habitual en vacunas para seres humanos son sales de aluminio tales como hidróxido de aluminio (alumbre) y fosfato de aluminio. El alumbre es un componente de numerosas vacunas inactivadas o de subunidades, entre otras en vacunas contra el virus del tétanos, la difteria, la tosferina y la hepatitis B. En el caso de vacunas contra el virus de la gripe se ha demostrado en ensayos con animales que el antígeno coadyuvado en vacunas de subviriones o de subunidades supera a las vacunas fluidas correspondientes. Después se ha desarrollado también una vacuna de subviriones humana que se ha coadyuvado con alumbre. No obstante, se ha demostrado en estudios clínicos que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en la tasa de seroconversión con respecto a la vacuna fluida contra la gripe exenta de coadyuvantes (Lehmann, Die gelben Hefte, 21, 76-80 (1981)). Además, la vacuna contra la gripe coadyuvada muestra una reacción local aumentada, de modo que la coadyuvación de vacunas contra la gripe, en general, no se recomienda y de hecho, hasta la fecha, no existe ninguna vacuna contra la gripe humana coadyuvada con alumbre en el mercado.

En ensayos clínicos se ha analizado de forma comparativa la inmunogenicidad y la tolerancia de una vacuna de subunidades contra la gripe (Agrippal®) y Agrippal coadyuvado con MF59 (Fluad®). Se demuestra que la vacuna coadyuvada se tolera de forma segura y buena y la adición de MF59 en la vacuna aumenta la inmunogenicidad de la vacuna contra la gripe en particular en ancianos con valoraciones prevacunales reducidas (De Donata y col. Vaccine 17, 3094-3101 (1999)). También en comparación con una vacuna de subviriones no coadyuvada se demuestra la superioridad de Fluad® (Menegon y col. Eur. J. Epidemiol. 15, 573-576 (1999)).

Fluad® se aprobó en 1997 en Italia y está disponible comercialmente en Italia desde la temporada de la gripe 1997/1998. Debido al perfil de actividad, Fluad® se ofrece particularmente en el caso de las personas siguientes:

- Pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, inmunosupresión por tratamiento con dosis altas de esteroides, estados postransplante, pacientes de diálisis)
- Grupos de riesgo especiales tales como diabéticos
- Residentes de residencias de ancianos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, este círculo de personas coincide ampliamente con aquellos para los que existe un riesgo aumentado mediante una infección por neumococos. Las vacunas disponibles actualmente contra neumococos constan sobre todo de polisacáridos purificados de los 23 serotipos más importantes de *S. pneumoniae*, por ejemplo las vacunas contra neumococos disponibles en Alemania Pneumopur® y Pneumovax23® no pudieron demostrar ninguna eficacia protectora contra *Pneumococcus pneumoniae* en la mayor parte de estudios clínicos aleatorizados controlados. A pesar de ello, la vacuna contra neumococos en los países industrializados está recomendada por los ministerios nacionales correspondientes, asociaciones de médicos y gremios asesores, entre otros, también para personas mayores, adultos inmunodeprimidos y también niños con enfermedades crónicas (recomendaciones de STIKO). Los esfuerzos para optimizar las vacunas contra neumococos disponibles actualmente son en gran medida insatisfactorios, debido a que la cantidad de antígeno de polisacáridos y portadores de proteínas de la vacuna se aumentaría enormemente y la tolerancia sería poco satisfactoria. Además, la vacuna sería, debido a la tecnología de conjugados de proteínas usada en la fabricación, esencialmente más cara que una vacuna con polisacáridos pura. La adición directa del coadyuvante MF59 para la preparación de vacuna, por el contrario, podría tener como consecuencia efectos negativos imprevistos y tienen experimentos caros para determinar la fisicoquímica del antígeno, la inmunidad y la tolerancia.

Esto sirve, tal como es evidente para el experto, naturalmente también para la adición de MF59 a cualquier otra preparación de vacuna. Una alternativa sorprendente para optimizar la eficacia de vacunas ya existentes, en particular de vacunas de polisacáridos contra neumococos o vacunas de conjugados de polisacáridos contra neumococos se basa ahora en administrar esta contralateralmente simultáneamente a una vacuna contra la gripe coadyuvada con MF59. El coadyuvante contenido en la vacuna coadyuvada con MF59 aumenta sorprendentemente no solo la inmunogenicidad del antígeno específico del virus de la gripe, sino también la inmunogenicidad del antígeno de polisacáridos o del antígeno de conjugados de polisacáridos contra neumococos. Además, se mantiene la valoración de protección inducida por la vacuna un tiempo más prolongado a un nivel más alto, de modo que la vacunación contra neumococos nueva debe llevarse a cabo solo con un distanciamiento superior.

Otras formas de realización preferentes de la presente invención son el uso de vacunas contra la gripe de subunidades proteicas coadyuvadas con MF59 en combinación con una vacuna contra la rabia para la profilaxis después de la exposición frente a la rabia, la administración simultánea contralateral con vacunas contra el tétanos o la difteria, por ejemplo en el caso de pacientes debilitados por hemodiálisis, la administración simultánea contralateral con el antígeno de superficie del VHB o el antígeno del VIH tal como gp120, la administración simultánea contralateral con una vacuna contra el virus de la meningoencefalitis estacional (FSME) y la administración simultánea contralateral con otras vacunas de polisacáridos tales como, por ejemplo, contra el tífus y meningococos A y/o C, así como otros serotipos de meningococos.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión de aceite en agua que comprende el 5 % de escualeno, el 0,5 % de polisorbato 80 y el 0,5 % de trioleato de sorbitán en un tampón acuoso de citrato, pH 6,5, para su uso como coadyuvante contralateral para una segunda vacuna, debiendo administrarse la emulsión mencionada y la segunda vacuna en lados opuestos del cuerpo de la persona y debiendo administrarse la segunda vacuna y una primera vacuna en lados opuestos del cuerpo de la persona,
 - (i) coadyuvándose la primera vacuna mezclando la emulsión mencionada con la primera vacuna que se va a coadyuvar o en la preparación de la vacuna o si no poco antes de la administración y
 - (ii) no coadyuvándose la segunda vacuna mezclando la emulsión mencionada con la segunda vacuna en la preparación de la vacuna ni tampoco poco antes de la administración.
2. Emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 1 para la inmunización contra enfermedades infecciosas víricas, bacterianas o parasitarias.
3. Emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 2, administrándose la primera vacuna y la segunda vacuna simultánea y contralateralmente en lados opuestos del cuerpo de la persona.
4. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, siendo la primera vacuna coadyuvada una vacuna de subunidades proteicas contra la gripe.
5. Emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 4, siendo la primera vacuna coadyuvada una vacuna de subunidades proteicas contra la gripe y la segunda vacuna no coadyuvada una vacuna de polisacáridos capsulares contra neumococos o una vacuna de conjugados de polisacáridos contra neumococos.
6. Emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 5, administrándose los coadyuvantes y vacunas para la inmunización contra la gripe e infecciones por neumococos.
7. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, estando coadyuvada la segunda vacuna con un compuesto de aluminio.
8. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-7, siendo la segunda vacuna una vacuna de ácidos nucleicos.
9. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-7, siendo la segunda vacuna una vacuna de células completas.
10. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-7, siendo la segunda vacuna una vacuna de subunidades proteicas.
11. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-7, siendo la segunda vacuna una vacuna de polisacáridos.
12. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-7, siendo la segunda vacuna una vacuna de conjugados de polisacáridos.
13. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-12, usándose la segunda vacuna terapéuticamente y/o después de la exposición.
14. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-4 y 7-13, siendo la segunda vacuna una vacuna contra la rabia.
15. Emulsión de aceite en agua para su uso según la reivindicación 14, administrándose los coadyuvantes y las vacunas para la profilaxis contra la rabia después de la exposición.
16. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-6 u 11-13, siendo la segunda vacuna una vacuna de polisacáridos capsulares contra neumococos o una vacuna de conjugados de polisacáridos contra neumococos.
17. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1-4 o 7-13, siendo la segunda vacuna una vacuna contra la difteria, una vacuna contra el tétanos, una vacuna contra meningococos contra el serotipo A, C u otros serotipos, una vacuna contra el VIH, una vacuna contra el VHB, una vacuna contra *Helicobacter pylori*, una vacuna contra la meningoencefalitis estacional (FSME) o una vacuna contra el tifus.

18. Emulsión de aceite en agua para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 18, usándose los coadyuvantes y las vacunas en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos o residentes de residencias de ancianos.