

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 498**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/04** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2005** **E 05703127 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 1715785**

54 Título: **Procedimientos terapéuticos y composiciones farmacéuticas de tratamiento de verrugas con compuestos de telurio**

30 Prioridad:

**22.01.2004 US 538635 P**

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

**05.06.2014**

73 Titular/es:

**BIOMAS LTD. (100.0%)  
The Hebrew University of Jerusalem Edmond J.  
Safera, Campus, Givat Ram High-Tech Village,  
POB 39106  
Jerusalem 91390 , IL**

72 Inventor/es:

**SREDNI, BENJAMIN y  
ALBECK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 465 498 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

Procedimientos terapéuticos y composiciones farmacéuticas de tratamiento de verrugas con compuestos de teluro

**Campo y antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos usos de preparación de medicamentos para el tratamiento, y composiciones farmacéuticas identificadas para uso en el tratamiento, de verrugas. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos usos para la preparación de medicamentos para el tratamiento, y a composiciones farmacéuticas identificadas para uso en el tratamiento de afecciones causadas por los virus del papiloma humano.

10 Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) son infecciones comunes de la capa externa de la piel, que afectan a la mayoría de las personas en algún momento a lo largo de su vida. Hasta la fecha, se han identificado ya más de setenta tipos distintos de VPH. Estos virus se dirigen a los epitelios escamosos de la piel y las membranas mucosas. En base a este tropismo, se han subdividido los diferentes tipos de VPH en dos grandes categorías: cutáneos y mucosos. A veces se usa una tercera categoría para designar tipos de VPH que se encuentran específicamente en personas con epidermodisplasia verruciforme (EV).

15 Las infecciones por VPH surgen típicamente como verrugas en la piel. Sin embargo, al propagarse por autoinoculación, también pueden aparecer verrugas en cualquier otra localización del cuerpo. Los sujetos aquejados de verrugas pueden, en algunos casos, experimentar una completa regresión después de varios meses con o sin tratamiento, con recidiva en las mismas o en diferentes localizaciones.

20 Las verrugas cutáneas incluyen, por ejemplo, las verrugas comunes (*v.g.*, verruga vulgar, plantar, palmar y periungueal), verrugas planas (verruga plana), verrugas en mosaico, verrugas genitales y venéreas (*v.g.*, condilomas acuminados), verrugas de carnívero, epidermodisplasia verruciforme maligna, displasia intraepitelial avanzada, epidermodisplasia verruciforme, verrugas cutáneas en pacientes inmunosuprimidos, papilomas laríngeos y papiloma oral. Sin embargo, las manifestaciones clínicas a veces incluyen también infecciones serias de las membranas mucosas genitales (*v.g.*, displasia intraepitelial avanzada), que puede progresar a cáncer cervical.

25 Las verrugas cutáneas que se producen como resultado de los VPH son desagradables a la vista e irritantes y, aunque la mayoría de dichas infecciones son benignas y autolimitadas, existen subtipos del virus del papiloma que se consideran premalignos en ciertos ámbitos clínicos. Por lo tanto, es altamente recomendable la eliminación de las verrugas que aparecen en la piel.

30 A lo largo de los años, se han desarrollado una serie de terapias para tratar estas infecciones coetáneas. Sin embargo, la mayoría de los procedimientos actualmente conocidos de tratamiento de las verrugas son dolorosos, caros, requieren largos períodos de tratamiento y/o son ineficaces. La mayoría de estos procedimientos son inicialmente eficaces, pero conllevan un fallo del tratamiento a más largo plazo, que se muestra por las recidivas, así como por los efectos colaterales [véanse, por ejemplo, Goldfarb y col., *Dermatol. Clin.*, 1991; 9(2): 287-96; Hettich, *Dermatologica*, 1984; 168, Suple. 1: 36-42; Bunney, M.H., *Viral warts: their biology and treatment*. New York, NY: Oxford University Press Inc., 1982; Belisario, Australas J. *Dermatol.*, 1951; 1: 20-30; y Beutner et al. *Lancet* 1989; 35 1831-834].

40 Los procedimientos actualmente utilizados de tratamiento de las infecciones por VPH típicamente incluyen el uso de productos químicos o agentes localmente destructores, tales como el ácido salicílico, el ácido láctico, el ácido tricloroacético, el ácido dicloroacético, el ácido nítrico y el ácido acético glacial; procedimientos quirúrgicamente destructores, tales como excisión, electrocauterio, electrodesecación, legrado, disección roma y vaporización o coagulación por láser; procedimientos que producen ampollas, tales como crioterapia con nitrógeno líquido, crioterapia con dióxido de carbono y cantaridina; inhibición celular, que utiliza agentes tales como la podofilina y la podofilotoxina, el 5-fluorouracilo, la bleomicina y la colchicina, inyecciones locales de interferón y radiación; alteración del ambiente cutáneo, que incluye agentes o técnicas tales como retinoides, formalina, glutaraldehído, cloruro de aluminio y terapia con calor; y procedimientos de tratamiento por inmunostimulación, que incluyen 45 dinitroclorobenceno (DNCB), imiquimod (también conocido por la denominación comercial Aldara™), inyecciones sistémicas de interferón y vacunación, ya sea autóloga o intralesional.

50 Por consiguiente, los procedimientos actualmente más comunes de tratamiento de las verrugas pueden dividirse en procedimientos químicos, quirúrgicos y físicos. Los procedimientos físicos incluyen típicamente la destrucción de los queratinocitos infectados por enfriamiento (*v.g.*, nitrógeno líquido) o por calentamiento (*v.g.*, electrocauterio, láser de CO<sub>2</sub>), y con frecuencia dan lugar a lesión de los tejidos circundantes, infecciones secundarias y otras consecuencias no deseadas.

Los tratamientos quirúrgicos se asocian típicamente a molestias, calentamiento prolongado y formación de cicatrices y/o queloides, además de un riesgo inherente.

55 Los procedimientos químicos utilizan comúnmente agentes químicos localmente destructores e incluyen típicamente agentes químicos cáusticos que actúan por mecanismos destructores inespecíficos para causar la muerte celular, matando los queratinocitos infectados. Los queratinocitos se descaman a continuación de la superficie de la piel.

Esta forma inespecífica de terapia destructora causa con frecuencia efectos colaterales, tales como dolor, infección secundaria y cicatrización permanente, y a menudo se asocia a recidiva de la enfermedad.

Los procedimientos químicos típicamente incluyen la aplicación tópica de los agentes químicos como soluciones, tinturas, cremas, ungüentos, parches, etc. Uno de los agentes químicos actualmente más utilizados para tratar  
5 verrugas es el ácido salicílico, que se administra típicamente como un parche o un gel. Un parche típico de ácido salicílico contiene una cantidad de ácido salicílico en una base adherente o una base de caucho. Sin embargo, el uso de ácido salicílico en el tratamiento del VPH requiere una administración repetida de la composición durante un período prolongado de aproximadamente 4-6 semanas, y con frecuencia es ineficaz.

Por consiguiente, la mayoría de los procedimientos actualmente disponibles se centran en la destrucción de lesiones  
10 visibles más que en la causa subyacente de la enfermedad, a saber, el VPH. Por ejemplo, la eliminación de las verrugas con agentes químicos destructores o con medios de ablación físicos no afecta a las partículas víricas que puedan estar latentes en áreas de aspecto normal alrededor de la verruga. Ésta es una de las razones del alto índice de recidiva de la enfermedad.

La ineficacia de los procedimientos actualmente conocidos de tratamiento de las verrugas ha sido ampliamente  
15 estudiada y descrita en la técnica. Así, se vio que, utilizando nitrógeno líquido, se observaba una curación inicial en un 52-83% de los pacientes [Berth-Jones y Hutchinson, Br. J. Dermatol., 1992; 127(3): 262-5; Erkens y col., J.A., Ned Tijdschr Geneesk, 1991; 135(5): 171-4]; Keefe y Dick. Clin. Exp. Dermatol., 1990; 15(4): 260-3]; sin embargo, sólo un 57% de los pacientes permanecen libres de verrugas después de una media de 19 meses [Keefe y Dick. Clin. Exp. Dermatol., 1990; 15(4): 260-3].

Cuando se utiliza una técnica de histocongelación, el índice de éxito cae al 28% [Erkens y col., J.A., Ned Tijdschr  
20 Geneesk, 1991; 135(5): 171-4] y es comparable al placebo o a los índices de éxito alcanzados directamente por sugestión hipnótica (27-55%) [Ewin, D.M., Am. J. Clin. Hypn., 1992; 35(1): 1-10]. Recientemente, sin embargo, técnicas bipoanalíticas individuales mostraron curar a un 80% de los pacientes que no lo habían conseguido por hipnosis [Robson y col., J. Am. Acad. Dermatol., 2000; 43(2 Pt 1): 275-80]. Desde 1970, el índice de éxito de la  
25 terapia con bleomicina intralesional ha permanecido en el rango del 70% [véanse, por ejemplo, Sobh y col., Acta Derm. Venereol. Stockh, 1991; 71(1): 63-6; Shelley y Shelley, Arch. Dermatol., 1991; 127(2): 234-6; Hayes y O'Keefe, J. Am. Acad. Dermatol., 1986; 15: 1002-1006; Mishima y Matunaka, Acta Derm. Venereol. (Stockh), 1971; 52: 211-215; y Bennett y Reich, Ann. Intern. Med., 90: 945-948; 979]. Sin embargo, se vio que no todas las  
30 verrugas son adecuadas para la bleomicina intralesional y que el tratamiento exhibe una significativa exposición sistémica al fármaco y significativos efectos adversos locales y colaterales. Además, se requieren múltiples tratamientos para alcanzar un éxito substancial.

Resumiendo, diversos informes publicados indican que el tratamiento estándar tópico con ácido salicílico produce,  
35 en el mejor de los casos, un índice de curación del 40% después de 4 semanas en comparación con una curación del 8% en el grupo del placebo. El tratamiento con ácido tricloroacético típicamente produce un índice de curación del 64-81%, mientras que el tratamiento con 5-fluorouracilo típicamente produce índices de curación incluso inferiores, que van del 10 al 50%. La evaporación con láser de dióxido de carbono para verrugas recalcitrantes produce un índice de curación del 31-86%. Este tratamiento, sin embargo, puede dar lugar a una morbilidad significativa.

Se vio que el uso del modo superpulsado para resolver estas limitaciones sólo conlleva una ligera ventaja. Se  
40 obtuvieron resultados comparables con la coagulación por infrarrojos. Los estudios iniciales con láseres de colorantes pulsados mostraron resultados prometedores, que no han sido confirmados aún por estudios posteriores. Dado que las verrugas recalcitrantes y recurrentes son más comunes en pacientes con un estado de deficiencia en la inmunidad mediada por células, se sugiere que la regresión espontánea o el éxito en el tratamiento dependen de la estimulación natural o yatrogénicamente relacionada de la inmunidad [Robson y col., J. Am. Acad. Dermatol.,  
45 2000; 43(2 Pt 1): 275-80]. Por lo tanto, se han descrito varias inmunoterapias sistémicas y tópicas para las verrugas, incluyendo el éster dibutilil del ácido escuálico, el levamisol y los interferones beta y gamma. No se definió, sin embargo, la eficacia de estas terapias.

Los procedimientos actualmente conocidos para tratar verrugas, por lo tanto, sufren de importantes inconvenientes  
50 en términos tanto de eficacia como de efectos colaterales adversos asociados a los mismos. Existe, pues, una necesidad ampliamente reconocida de, y sería muy ventajoso tener, nuevos procedimientos de tratamiento de las verrugas, desprovistos de las anteriores limitaciones.

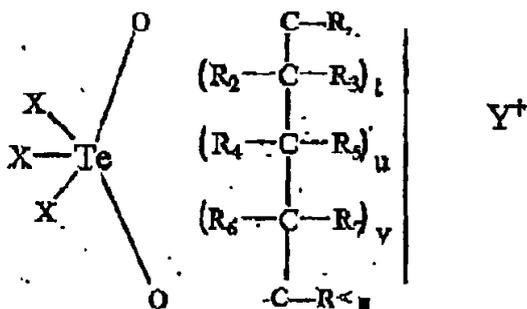
Se han descrito diversos compuestos de teluro en la técnica como poseedores de propiedades inmunomoduladoras. Estos compuestos son mostrados, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. Nº 4.752.614, 4.761.490, 4.764.461 y  
55 4.929.739 y en una Solicitud de Patente Provisional EE.UU. recientemente presentada Nº 60/610.660. La Patente EE.UU. Nº 4.752.614 enseña el uso de ciertos compuestos de teluro en el tratamiento de determinados tumores, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes y enfermedades infecciosas. Se demostró una actividad antivírica de estos compuestos en esta patente en plantas y animales, donde el virus que se pone como ejemplo es el virus del Nilo occidental, que afecta al sistema nervioso central.

No se ha sugerido ni llevado a la práctica hasta la fecha el uso de compuestos de telurio para la preparación de un medicamento para el tratamiento del VPH y, por lo tanto, de las verrugas.

**Sumario de la invención**

5 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de al menos un compuesto que contiene telurio para la preparación de un medicamento para tratar una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por un virus del papiloma humano (VPH) en un sujeto que lo necesite.

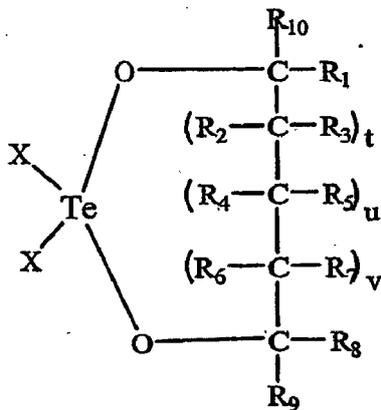
Según otras características en realizaciones preferidas de la invención que se describen a continuación, el compuesto que contiene telurio es seleccionado entre el grupo consistente en



10 un compuesto que tiene la Fórmula general I:

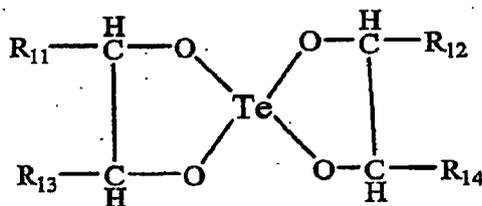
Fórmula I

un compuesto que tiene la Fórmula general II.



Fórmula II

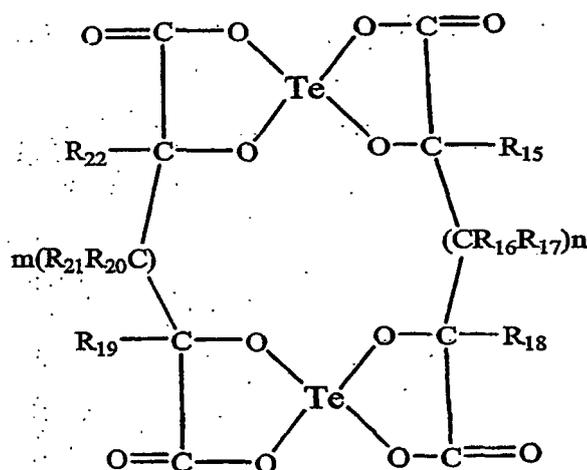
un compuesto que tiene la Fórmula general III:



Fórmula III

15

y un compuesto que tiene la Fórmula general IV:



Fórmula IV

en el que:

cada uno de t, u y v es independientemente 0 ó 1;

cada uno de m y n es independientemente un número entero de 0 a 3;

X es un átomo de halógeno;

Y es seleccionado entre el grupo consistente en amonio, fosfonio, potasio, sodio y litio; y

cada uno de R<sub>1</sub>-R<sub>22</sub> es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxi, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxi, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquilamidoalquilo, cianoalquilo, alcoxi-alquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalíclico, sulfonilo, sulfinilo, sulfato, amina, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido.

Son compuestos que contienen telurio preferidos los que tienen la Fórmula general I anterior y los que tienen la Fórmula general II anterior.

Son compuestos más preferidos los que tienen una o más de las siguientes características:

t, u y v son cada uno 0;

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> es hidrógeno;

X es un átomo de halógeno, preferentemente cloro, e

Y es amonio o fosfonio, preferentemente amonio.

Son compuestos preferidos adicionales los que tienen la Fórmula general III anterior, en la que, preferentemente, cada uno de R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> es hidrógeno.

Son compuestos preferidos adicionales los que tienen la Fórmula general IV anterior.

Son compuestos más preferidos en esta categoría los que tienen una o más de las siguientes características:

n y m son cada uno 0 y

cada uno de R<sub>15</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> y R<sub>22</sub> es hidrógeno.

Según otras características en realizaciones preferidas de la invención descritas a continuación, se efectúa la administración sistémicamente.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la cantidad terapéuticamente efectiva varía entre aproximadamente 0,01 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 10,0 mg/m<sup>2</sup>/día.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, se efectúa la administración tópica del compuesto aplicando sobre un área de piel o de membrana mucosa tratada una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un compuesto que contiene telurio descrito anteriormente.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la afección de la piel o de las membranas mucosas es seleccionada entre el grupo consistente en verruga vulgar, verrugas plantares, verrugas palmares, verrugas periungueales, verrugas planas, verrugas en mosaico, verrugas genitales, verrugas venéreas (condilomas

acuminados) y verrugas de carnicero.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, el procedimiento incluye además la administración al sujeto de un principio activo adicional.

5 El principio activo adicional puede ser, por ejemplo, un agente antibiótico, un agente antimicrobiano, un agente antiacné, un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente anestésico, un agente antipruriginoso, un agente antiprotozoario, un antioxidante, un agente quimioterapéutico, un antidepresivo, un antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente queratolítico y un agente anticaspa.

10 Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, el procedimiento incluye además la administración al sujeto de un principio activo adicional capaz de tratar la afección de la piel o de las membranas mucosas causada por el VPH.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, el compuesto que contiene teluro forma parte de una composición farmacéutica, que además incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por consiguiente, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica identificada para uso en el tratamiento de una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por un virus del papiloma humano (VPH), que comprende al menos un compuesto que contiene teluro como se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Según otras características en realizaciones preferidas de la invención que se describen a continuación, la concentración del al menos un compuesto que contiene teluro varía entre aproximadamente un 0,01 por ciento en peso y aproximadamente un 50 por ciento en peso del peso total de la composición.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la concentración del al menos un compuesto que contiene teluro varía entre aproximadamente un 5 por ciento en peso y aproximadamente un 25 por ciento en peso del peso total de la composición.

25 Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, cuando se usa para aplicación tópica, la composición farmacéutica está en una forma seleccionada entre el grupo consistente en una crema, un ungüento, una pasta, un gel, una loción, una leche, una suspensión, una solución, un aerosol, un spray, una espuma, un champú, una espuma, un suero, una torunda, una gasa, una compresa, una tintura, un parche y un jabón.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la composición farmacéutica incluye además al menos un principio activo adicional como se ha descrito anteriormente.

30 Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la composición farmacéutica también incluye al menos un ingrediente tal como, aunque sin limitación, un humectante, un agente desodorante, un antitranspirante, un agente protector solar, un agente bronceador artificial, un agente acondicionador capilar, un agente para el ajuste del pH, un agente quelante, un conservante, un emulsor, un agente oclusivo, un emoliente, un espesante, un agente solubilizante, un potenciador de la penetración, un antiirritante, un colorante, un propulsor y un surfactante.

35 Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la composición farmacéutica tiene un pH que varía de 4 a 7.

Según otras características en las realizaciones preferidas descritas, la composición farmacéutica tiene un pH que varía de 4 a 6.

40 La presente invención aborda con éxito los defectos de las configuraciones actualmente conocidas proporcionando nuevas composiciones y procedimientos que las utilizan para tratar verrugas y afecciones relacionadas causadas por los VPH, cuyas composiciones son altamente eficaces e inducen mínimos o ningún efecto colateral adverso.

45 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente alguien con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados. En caso de conflicto, la memoria descriptiva de la patente, incluyendo las definiciones, será la que controle. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" incluye abolir, inhibir substancialmente, ralentizar o revertir la progresión de una afección, mejorar substancialmente los síntomas clínicos o estéticos de una afección o prevenir substancialmente la aparición de los síntomas clínicos o estéticos de una afección.

El término "que comprende" significa que se pueden añadir otras etapas e ingredientes que no afecten al resultado final. Este término abarca los términos "que consiste en" y "que consiste esencialmente en".

5 La expresión "que consiste esencialmente en" significa que la composición o el procedimiento pueden incluir ingredientes y/o etapas adicionales, pero sólo si los ingredientes y/o etapas adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la composición o el procedimiento reivindicados.

El término "procedimiento" se refiere a modos, medios, técnicas y procedimientos para llevar a cabo una tarea dada, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos modos, medios, técnicas y procedimientos que, o bien son conocidos para, o bien son fácilmente desarrollados a partir de modos, medios, técnicas y procedimientos conocidos por, quienes practican las artes químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas.

10 El término "principio activo" se refiere a un agente farmacéutico, incluyendo cualquier sustancia química natural o sintética, que tras su aplicación tiene, como mínimo, al menos un efecto farmacéutico o terapéutico deseado.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" representa aquella dosis de un principio activo o de una composición que comprende el principio activo que proporcionará el efecto terapéutico para el que está indicado el principio activo, en el presente caso el tratamiento de una afección causada por el VPH.

15 Tal como se utilizan en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias al plural a menos que el contexto dicte claramente algo diferente. Por ejemplo, el término "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, incluyendo sus mezclas.

20 En la presente divulgación, se pueden presentar diversos aspectos de la presente invención en un formato de rango. Habría que entender que la descripción en formato de rango es realizada meramente por razones de conveniencia y brevedad y que no debe ser considerada como una limitación inflexible del ámbito de la invención. En consecuencia, se ha de considerar que la descripción de un rango tiene específicamente desvelados todos los posibles subrangos, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango. Por ejemplo, habría que considerar que la descripción de un rango tal como de 1 a 6 tiene específicamente desvelados subrangos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como los números individuales dentro de ese rango, por ejemplo, 1, 25 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del rango.

Siempre que se indique en el presente documento un rango numérico, éste pretende incluir cualquier número citado (fraccionario o integral) dentro del rango indicado. Las expresiones "que varía/varía entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que varía/varía de" un primer número indicado "a" un segundo número indicado son utilizadas indistintamente en el presente documento y pretenden incluir el primer y segundo números 30 indicados y todos los números fraccionarios e integrales entre ellos.

### **Breve descripción de los dibujos**

35 Se describe en el presente documento la invención, a modo únicamente de ejemplo, en relación a los dibujos adjuntos. Haciendo ahora referencia específica a los dibujos en detalle, se señala que los particulares mostrados lo son a modo de ejemplo y únicamente con fines de discusión ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención, y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprendida de los principios y aspectos conceptuales de la invención. En este sentido, no se hace intento alguno de mostrar detalles estructurales de la invención con más detalle de lo que es necesario para una comprensión fundamental de la invención, haciendo aparente la descripción, junto con los dibujos, a los expertos en la técnica cómo las diversas formas de la invención pueden ser llevadas a la práctica.

40 En los dibujos:

La FIG. 1 es una fotografía del área perianal de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 2, antes del tratamiento.

45 La FIG. 2 es una fotografía del área perianal de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 2, después de aproximadamente dos semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

La FIG. 3 es una fotografía del área perianal de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 2, después de aproximadamente cuatro semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

50 La FIG. 4 es una fotografía del área perianal de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 2, después de aproximadamente seis semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

La FIG. 5 es una fotografía del área perianal de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 2, después de aproximadamente ocho semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

55 La FIG. 6 es una fotografía de un paciente afectado de una lesión verrugosa en la mano, como se describe en el Ejemplo 3, antes del tratamiento.

La FIG. 7 es una fotografía de un paciente afectado de una lesión verrugosa en la mano, como se describe en el

Ejemplo 3, después de aproximadamente cuatro semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

La FIG. 8 es una fotografía de un paciente afectado de una lesión verrugosa en la mano, como se describe en el Ejemplo 3, después de aproximadamente diez semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

La FIG. 9 es una fotografía de un paciente afectado de lesiones verrugosas en la mano, como se describe en el Ejemplo 4, antes del tratamiento.

La FIG. 10 es una fotografía de un paciente afectado de lesiones verrugosas en la mano, como se describe en el Ejemplo 4, después de aproximadamente dos semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

La FIG. 11 es una fotografía de un paciente afectado de lesiones verrugosas en la mano, como se describe en el Ejemplo 4, después de aproximadamente cuatro semanas de tratamiento con una composición ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 12a-c son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 4, antes del tratamiento.

Las FIGs. 13a-b son fotografías de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 5, después de aproximadamente dos semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 14a-b son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 5, después de aproximadamente cuatro semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 15a-b son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 6, antes del tratamiento.

Las FIGs. 16a-c son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 6, después de aproximadamente dos semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

La FIG. 17 es una fotografía del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 6, después de aproximadamente cuatro semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

La FIG. 18 es una fotografía del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 7, antes del tratamiento.

La FIG. 19 es una fotografía del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 7, después de aproximadamente dos semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

La FIG. 20 es una fotografía de un paciente afectado de verrugas condiloma en el ano, como se describe en el Ejemplo 8, antes del tratamiento.

La FIG. 21 es una fotografía de un paciente afectado de verrugas condiloma en el ano, como se describe en el Ejemplo 8, después de dos días de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

La FIG. 22 es una fotografía de un paciente afectado de verrugas condiloma en el ano, como se describe en el Ejemplo 8, después de aproximadamente 5 semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

La FIG. 23 es una fotografía de un paciente afectado de verrugas condiloma en el ano, como se describe en el Ejemplo 8, después de aproximadamente 8 semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 24a-b son fotografías de un paciente afectado de verruga vulgar en ambas manos, como se describe en el Ejemplo 9, antes del tratamiento.

Las FIGs. 25a-b son fotografías de un paciente afectado de verruga vulgar en ambas manos, como se describe en el Ejemplo 9, después de aproximadamente 3 semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 26a-b son fotografías de un paciente afectado de verruga vulgar en ambas manos, como se describe en el Ejemplo 9, después de aproximadamente 6 semanas de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 27a-d son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 10, antes del tratamiento (Figura 27a) y después de aproximadamente 4 semanas (Figura 27b), aproximadamente 6 semanas (Figura 27c) y aproximadamente 8 semanas (Figura 27d) de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 28a-d son fotografías del área genital de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 11, antes del tratamiento (Figura 28a) y después de aproximadamente 2 semanas (Figura 28b), aproximadamente 4 semanas (Figura 28c) y aproximadamente 7 semanas (Figura 28d) de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 29a-e son fotografías del ano de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el Ejemplo 12, antes del tratamiento (Figura 29a) y después de aproximadamente 2 semanas (Figura 29b), aproximadamente 5 semanas (Figura 29c), aproximadamente 8 semanas (Figura 29d) y aproximadamente 10 semanas (Figura 29e) de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

Las FIGs. 30a-d son fotografías del ano de un paciente afectado de verrugas condiloma, como se describe en el

Ejemplo 13, antes del tratamiento (Figura 30a) y después de aproximadamente 5 semanas (Figura 30b), aproximadamente 7 semanas (Figura 30c) y aproximadamente 9 semanas (Figura 30d) de tratamiento con una composición de crema ejemplar según la presente invención.

### **Descripción de las realizaciones preferidas**

- 5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones de compuestos que contienen teluro y que pueden ser eficazmente usadas para la preparación de medicamentos para tratar afecciones de la piel y de las membranas mucosas causadas por VPH. La presente invención se relaciona, por lo tanto, además con procedimientos de preparación de medicamentos para tratar dichas afecciones usando compuestos que contienen teluro. Concretamente, los procedimientos y composiciones de la presente invención pueden ser utilizados para preparar
- 10 medicamentos para el tratamiento de cualquier manifestación clínica de los VPH, tales como, por ejemplo, las verrugas comunes (v.g., verruga vulgar), las verrugas genitales y venéreas (v.g., condilomas acuminados) y las verrugas de carnicero.

Los principios y la operación de las composiciones y de los procedimientos según la presente invención pueden ser mejor comprendidos haciendo referencia a los dibujos y a las descripciones acompañantes.

- 15 Antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, hay que entender que la invención no se limita en su aplicación a los detalles expuestos en la siguiente descripción o ejemplificados mediante los Ejemplos. La invención es capaz de otras realizaciones o de ser llevada a la práctica o llevada a cabo de diversas formas. Además, hay que entender que la fraseología y la terminología empleadas en el presente documento tienen un fin descriptivo y no han de ser consideradas como limitantes.
- 20 Como se ha mencionado en la sección de Antecedentes con anterioridad, se han descrito en la técnica los compuestos que contienen teluro como inmunomoduladores. Se describe una familia particularmente efectiva de compuestos que contienen teluro, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. N° 4.752.614, 4.761.490, 4.764.461 y 4.929.739. Se describen las propiedades inmunomoduladoras de esta familia de compuestos que contienen teluro, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. N° 4.962.207, 5.093.135, 5.102.908 y 5.213.899.
- 25 Uno de los compuestos más prometedores descritos en estas patentes es el tricloro(dioxietilen-0,0')telurato de amonio, al que también se hace referencia en el presente documento y en la técnica como AS 101. Como se describe ampliamente en la técnica, AS 101, como ejemplo representativo de la familia de los compuestos que contienen teluro discutida anteriormente, exhibe una potente actividad antivírica ["Antibabesial effect of the immunomodulator AS 101 in mice: role of increased production of nitric oxide". Parasite Immunol. 1996 Junio; "The antitumoral effect of the immunomodulator AS101 and paclitaxel (Taxol) in a murine model of lung adenocarcinoma". J. Immunol. 1996 Febrero; "The protective role of the immunomodulator AS 101 against chemotherapy-induced alopecia studies on human and animal models". Int. J. Cancer 1996 Enero; y "Mechanism of radioprotection conferred by the immunomodulator AS101". Exp. Hematol. 1993 Enero], tumoricida ["Effect of the immunomodulator AS 101 on chemotherapy-induced multilineage myelosuppression, thrombocytopenia, and anemia in mice". Exp. Hematol. 1995 Diciembre; y "Restoration of murine cytomegalovirus (MCMV) induced myelosuppression by AS101". Immunol. Lett. 1994 Diciembre] y adyuvante.
- 30
- 35

- Se ha sugerido que AS 101, así como otros inmunomoduladores que contienen teluro, estimula la rama innata y adquirida de la respuesta inmune. Es un potente inductor de interferón (IFN) en ratones ["Delay in the onset of systemic lupus erythematosus following treatment with the immunomodulator AS101: association with IL-10 inhibition and increase in TNF-alpha levels". J. Immunol. 1997 Septiembre; "The immunomodulator AS-101 inhibits IL-10 release and augments TNF alpha and IL-1 alpha release by mouse and human mononuclear phagocytes". Cell. Immunol. 1997 Marzo; "The antitumoral effect of the immunomodulator AS101 and paclitaxel (Taxol) in a murine model of lung adenocarcinoma". J. Immunol. 1996 Febrero] y humanos ["Effect of the immunomodulator AS101 on chemotherapy-induced multilineage myelosuppression, thrombocytopenia, and anemia in mice". Exp. Hematol. 1995 Diciembre].
- 40
- 45

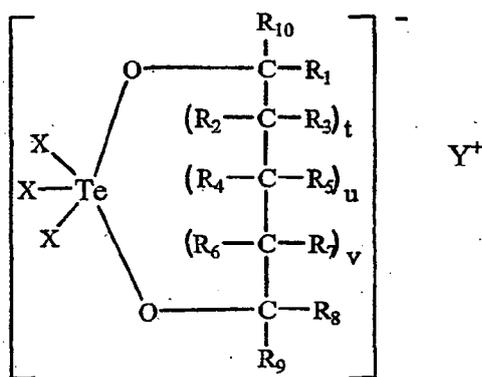
- AS101, así como otros inmunomoduladores que contienen teluro, ha mostrado también inducir la secreción de un espectro de citoquinas, tales como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Los macrófagos han sido caracterizados como el objetivo principal de AS101 ["Up-regulation by ammonium trichloro(dioxoethylene-0,0') tellurate (AS101) of Fas/Apo-1 expression on B16 melanoma cells: implications for the antitumor effects of AS101". J. Immunol. 1998 Octubre] y se encontró que inhibía la IL-10 a nivel del ARNm al mismo tiempo que aumentaba la IL-12.
- 50

- Otras publicaciones que describen las propiedades inmunomoduladoras de AS101 incluyen, por ejemplo, "The immunomodulator AS101 restores T(H1) type of response suppressed by Babesia rodhaini in BALB/c mice". Cell. Immunol. 1998 Febrero; "Predominance of TH1 response in tumor-bearing mice and cancer patients treated with AS101". J. Natl. Cancer Inst. 1996 Septiembre; "AS-101: a modulator of in vitro T-cell proliferation". Anticancer Drugs 1993 Junio; "The immunomodulator AS101 administered orally as a chemoprotective and radioprotective agent". Int. J. Immunopharmacol. 1992 Mayo; "Inhibition of the reverse transcriptase activity and replication of human immunodeficiency virus type 1 by AS 101 in vitro". AIDS Res. Hum. Retroviruses 1992 Mayo; "Immunomodulatory effects of AS101 on interleukin-2 production and T-lymphocyte function of lymphocytes treated with psoralens and
- 55

- ultraviolet A". Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1992 Febrero; "Use and mechanism of action of AS101 in protecting bone marrow colony forming units-granulocyte-macrophage following purging with ASTA-Z 7557". Cancer Res. 15 de Octubre de 1991; "The effect of the immunomodulator agent AS101 on interleukin-2 production in systemic lupus erythematosus (SLE) induced in mice by a pathogenic anti-DNA antibody". Clin. Exp. Immunol. 1990
- 5 Marzo; "Toxicity study in rats of a tellurium based immunomodulating drug, AS-101: a potential drug for AIDS and cancer patients". Arch. Toxicol. 1989; "The biological activity and immunotherapeutic properties of AS-101, a synthetic organotellurium compound". Nat. Immun. Cell. Growth Regul. 1988; y "A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application". Nature 1987 Noviembre.
- AS101, así como otros inmunomoduladores que contienen teluro, es, por lo tanto, capaz de desviar la respuesta inmune hacia un fenotipo Th1. Este tipo de respuesta es crucial frente a patógenos intracelulares, tales como los virus.
- 10 Además, las pruebas de toxicidad han mostrado que los valores de la DL<sub>50</sub> en ratas tras dosificación intravenosa e intramuscular de AS101 son 500-1.000 veces mayores que la dosis inmunológicamente efectiva. Estos compuestos que contienen teluro se caracterizan además, por lo tanto, como substancialmente no tóxicos.
- 15 En base a estos hallazgos, mientras se concebía la presente invención, se pensó que, como AS101 es un potente modulador de la respuesta inmune de Th2 a Th1, y se caracteriza además como un agente substancialmente no tóxico, este compuesto que contiene teluro, así como otros compuestos de teluro de esta familia, podría servir como un potente agente terapéutico frente a infecciones causadas por el VPH, desprovisto de los inconvenientes asociados a los agentes actualmente conocidos para tratar las infecciones por el VPH descritas anteriormente.
- 20 observarse debe hacer notar a este respecto que, aunque AS101 ha mostrado ejercer una actividad antivírica en los estudios realizados hasta la fecha, su eficacia como agente antivírico frente a virus humanos resultó ser insuficiente
- Como se ha mencionado anteriormente, otra clase de compuestos que contienen teluro ha sido recientemente desvelada en la Solicitud de Patente Provisional EE.UU. N° 60/610.660. Como se muestra en esta solicitud de patente, esta clase de compuestos de teluro mostró también ejercer propiedades inmunomoduladoras y, por lo tanto,
- 25 se pensó además que estos compuestos podrían servir también como potentes agentes terapéuticos frente a infecciones causadas por el VPH.
- Como se demuestra en la sección de Ejemplos que se da más adelante, al reducir la presente invención a la práctica, se vio ciertamente que el tratamiento de pacientes humanos afectados de diversas infecciones por VPH con un compuesto que contiene teluro, tal como AS101, era altamente efectivo, dando como resultado una alta capacidad de respuesta al tratamiento y una minimización de los efectos colaterales.
- 30 Por consiguiente, según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por el VPH, que se efectúa mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos que contienen teluro.
- 35 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "compuesto que contiene teluro" abarca cualquier compuesto que incluya uno o más átomos de teluro y exhiba propiedades inmunomoduladoras.
- La expresión "propiedades inmunomoduladoras" incluye cualquier efecto del compuesto sobre la respuesta inmune de un sujeto. Se pueden manifestar propiedades inmunomoduladoras ejemplares, por ejemplo, por un efecto sobre la secreción de citoquinas, la producción de interleuquinas, la función de los linfocitos y similares.
- 40 El compuesto puede ser, por ejemplo, un compuesto que contiene teluro inorgánico, tal como, por ejemplo, dióxido de teluro (TeO<sub>2</sub>), teluro halogenado, teluro sulfonado y teluro fosforilado, así como sus sales (v.g., sales de amonio, sales alcalinas, sales de fosfonio y similares) y cualesquiera complejos de los mismos.
- El compuesto puede ser alternativamente un compuesto que contiene teluro orgánico que incluye uno o más átomos de teluro y uno o más restos orgánicos unidos a los mismos.
- 45 Como ejemplos representativos de compuestos que contienen teluro inorgánicos que mostraron ejercer propiedades inmunomoduladoras y por ello son particularmente útiles en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, TeO<sub>2</sub> y TeX<sub>4</sub>, en el que X es halógeno.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno", al que también se hace referencia en el presente documento indistintamente como "un átomo de halógeno" o "halo", incluye cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y fluoro (F).
- 50 También se incluyen compuestos que forman TeO<sub>2</sub> en soluciones acuosas, preferentemente en forma de un complejo tal como, por ejemplo, un complejo de TeO<sub>2</sub> con ácido cítrico o etilenglicol. Un ejemplo representativo de este último es el complejo TeO<sub>2</sub>:HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH·NH<sub>4</sub>Cl.

Los compuestos que contienen telurio orgánicos que mostraron ejercer propiedades inmunomoduladoras y por lo tanto son particularmente útiles en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, sales de amonio, o cualquier otra sal, de compuestos que contienen telurio halogenados que tienen un resto cíclico bidentado unido al átomo de telurio. El resto cíclico bidentado es preferentemente un resto dioxo que tiene dos átomos de oxígeno unidos al átomo de telurio. Alternativamente, el resto cíclico bidentado puede ser un resto ditío, en el que dos átomos de azufre están unidos al átomo de telurio.

Los compuestos preferidos de esta categoría están representados colectivamente por la Fórmula general I:



Fórmula I

En la Fórmula general I anterior, cada uno de t, u y v es independientemente 0 ó 1, de tal forma que el compuesto puede incluir un anillo cinco miembros, un anillo de seis miembros, un anillo de siete miembros o un anillo de ocho miembros. Preferentemente, cada uno de t, u y v es 0, de tal forma que el compuesto incluye un anillo de cinco miembros.

X es un átomo de halógeno, como se ha descrito anteriormente, y es preferentemente cloro.

Y es seleccionado entre el grupo consistente en amonio, fosfonio, potasio, sodio y litio, y es preferentemente amonio.

Cada uno de R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub> es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxi, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxilalquilo, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquilamidoalquilo, cianoalquilo, alcoxi-alquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalíclico, sulfonilo, sulfinilo, sulfato, amina, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Siempre que se indique en el presente documento un rango numérico, v.g., "1-20", ello implica que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive. Más preferentemente, el alquilo es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, a menos que se indique algo diferente, el alquilo es un alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar substituido o sin substituir. Cuando está substituido, el grupo substituyente puede ser, por ejemplo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, sulfonamida, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos son definidos en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo hidroxilo, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxil-n-butilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un halógeno, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo, clorometilo, 2-yodoetilo, 4-bromo-n-butilo, yodoetilo, 4-bromo-n-pentilo y similares.

El término "alcanoiloxi" se refiere a un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo, butanoilo y similares.

El término "carboxialquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo carboxi, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo, carboximetilo,

carboxietilo, etilencarboxi y similares.

El término "alquilcarbonilalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo carbonilo, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo, metanoilmetilo, etanoilmetilo y similares.

- 5 El término "amidoalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo amida, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  y similares.

- 10 El término "cianoalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo ciano, tal como se define en el presente documento, e incluye, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  y similares.

El término "N-monoalquilamidoalquilo" se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo amida, tal como se define en el presente documento, en el que uno de R' y R" es un alquilo, e incluye, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ .

- 15 El término N,N-dialquilamidoalquilo se refiere a un alquilo, tal como se define este término en el presente documento, substituido por un grupo amida, tal como se define en el presente documento, en el que tanto R' y R" son alquilo, e incluye, por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$  y similares.

- 20 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado todo él de carbonos (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes), en el que uno o más de los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar substituido o sin substituir. Cuando está substituido, el grupo substituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinoilo, sulfonilo, ciano, nitro, fosfinoilo, fosfinoilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como se definen estos términos en el presente documento.
- 25

Un grupo "alquenoilo" se refiere a un grupo alquilo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

Un grupo "alquinoilo" se refiere a un grupo alquilo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

- 30 Un grupo "arilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillos fusionados todo él de carbono (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos arilo fenilo, naftalenoilo y antracenoilo. El grupo arilo puede estar substituido o sin substituir. Cuando está substituido, el grupo substituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinoilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfinoilo, fosfinoilo, fosfonio, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como se definen estos términos en el presente documento.
- 35

- 40 Un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el/los anillo(s) uno o más átomos, tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre, y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Como ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo, se incluyen pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina y purina. El grupo heteroarilo puede estar substituido o sin substituir. Cuando está substituido, el grupo substituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinoilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfinoilo, fosfinoilo, fosfonio, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como se definen estos términos en el presente documento.
- 45

- 50 Un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado que tiene en el/los anillo(s) uno o más átomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos pueden también tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. El heteroalíclico puede estar substituido o sin substituir. Cuando está substituido, el grupo substituyente puede ser, por ejemplo, un par libre de electrones, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinoilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfinoilo, fosfinoilo, fosfonio, carbonilo, tiocarbonilo, carboxi, tiocarboxi, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como se definen estos términos en el presente documento. Son ejemplos representativos piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino y similares.
- 55

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo tanto -O-alquilo como -O-cicloalquilo, tal como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo tanto -O-arilo como -O-heteroarilo, tal como se define en el presente documento.

5 Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere a un grupo tanto -S-alquilo como -S-cicloalquilo, tal como se define en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" se refiere a un grupo tanto -S-arilo como -S-heteroarilo, tal como se define en el presente documento.

10 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)-R'$ , en el que  $R'$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) o heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), tal como se define en el presente documento.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=S)-R'$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento para  $R'$ .

15 Un grupo "carboxi" se refiere a un grupo  $-C(=O)-O-R'$  u  $-O-C(=O)-R'$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento.

Un grupo "sulfinito" se refiere a un grupo  $-S(=O)-R'$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2-R'$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento.

20 Un grupo "sulfato" se refiere a un grupo  $-O-S(=O)_2-OR'$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento.

Un grupo "sulfonamido" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2-NR'R''$  o un  $R'S(=O)_2-NR''$ , en el que  $R'$  es tal como se define en el presente documento y  $R''$  es como se define para  $R'$ .

Un grupo "carbamilo" o "carbamato" se refiere a un grupo  $-OC(=O)-NR'R''$  o un grupo  $R''OC(=O)-NR'$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se define en el presente documento.

25 Un grupo "tiocarbamilo" o "tiocarbamato" se refiere a un grupo  $-OC(=S)-NR'R''$  o un grupo  $R''OC(=S)NR'$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se define en el presente documento.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo  $NR'R''$  en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se define en el presente documento.

Un grupo "amido" se refiere a un grupo  $-C(=O)-NR'R''$  o un grupo  $R'C(=O)-NR''$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se define en el presente documento.

30 Un grupo "nitro" se refiere a un grupo  $-NO_2$ .

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo  $-C\equiv N$ .

El término "fosfonilo" describe un grupo  $-O-P(=O)(OR')(OR'')$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

35 El término "fosfinilo" describe un grupo  $-PR'R''$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

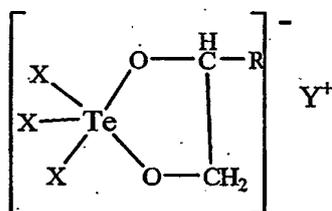
Como se ha citado anteriormente en el presente documento, los compuestos de esta categoría son sales de compuestos que contienen telurio orgánicos. Las sales pueden ser, por ejemplo, sales de amonio, sales de fosfonio y sales alcalinas, tales como sales de potasio, sales de sodio, sales de litio y similares.

40 Por consiguiente, Y en la Fórmula I anterior puede ser un grupo fosfonio como se define en el presente documento, un grupo amonio como se define en el presente documento, potasio ( $K^+$ ), sodio ( $Na^+$ ) o litio ( $Li^+$ ).

Tal como se usa en el presente documento, el término "fosfonio" describe un grupo  $-P^+R'R''R'''$ , en el que  $R'$  y  $R''$  son como se define en el presente documento y  $R'''$  es como se define para  $R'$ . El término "fosfonio", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere además a un grupo  $-P^+R_6$ , en el que cada uno de los seis substituyentes R es independientemente como se define en el presente documento para R,  $R''$  y  $R'''$ .

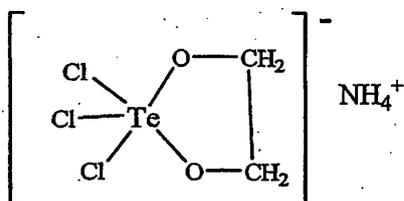
45 El término "amonio" describe un grupo  $-N^+R'R''R'''$ , en el que  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  son como se define en el presente documento.

Como compuestos más preferidos en esta categoría, se incluyen compuestos que tienen la Fórmula general I antes descrita, en la que Y es amonio o fosfonio, t, u y v son cada uno 0, cada uno de R<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> es hidrógeno y R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo. Estos compuestos pueden ser representados por la siguiente estructura:



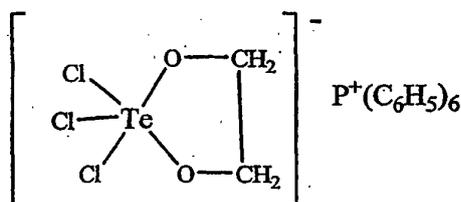
5 en la que R es hidrógeno o alquilo, preferentemente metilo, y X es halógeno, preferentemente cloro.

El compuesto actualmente más preferido para uso en el contexto de la presente invención tiene la siguiente estructura:



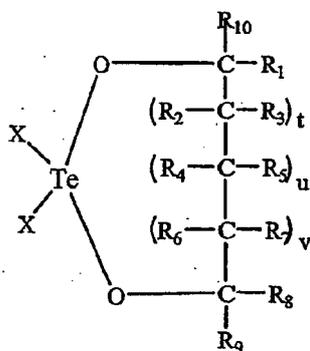
10 Este compuesto es el tricloro(dioxietilen-O,O')telurato de amonio, al que también se hace referencia en el presente documento y en la técnica como AS101.

Un compuesto ejemplar adicional en esta categoría es:



15 Como ejemplos representativos adicionales de compuestos que contienen telurio orgánicos que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención, se incluye telurio halogenado que tiene un resto cíclico bidentado unido al átomo de telurio. El resto cíclico bidentado es preferentemente un ligando dioxo que tiene dos átomos de oxígeno unidos al átomo de telurio. Alternativamente, el resto cíclico bidentado puede ser un ligando ditío, en el que dos átomos de azufre se unen al átomo de telurio.

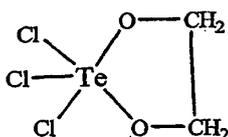
Los compuestos preferidos en esta categoría pueden ser representados por la Fórmula general II:



Fórmula II

20 en la que t, u, v, X y R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub> son como se ha definido anteriormente en el presente documento.

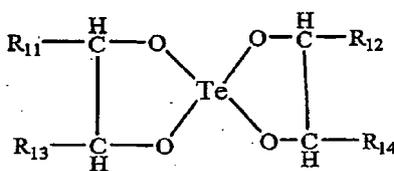
Son compuestos más preferidos aquéllos en los que t, u y v son cada uno 0 y X es cloro, tales como, aunque sin limitación, el compuesto que tiene la siguiente estructura:



Los compuestos que contienen telurio orgánicos que tienen las Fórmulas I y II pueden ser fácilmente preparados haciendo reaccionar un tetrahalotelúrido, tal como  $\text{TeCl}_4$ , con un compuesto dihidroxi, como se describe con detalle en las Patentes EE.UU. N° 4.752.614, 4.761.490, 4.764.461 y 4.929.739.

- 5 Como ejemplos representativos adicionales de compuestos que contienen telurio orgánicos que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen compuestos en los que dos restos cíclicos bidentados se unen al átomo de telurio. Preferentemente, cada uno de los restos cíclicos es un resto dioxi. Alternativamente, uno o más de los restos cíclicos es un resto difio.

Los compuestos preferidos en esta categoría están colectivamente representados por la Fórmula general III:

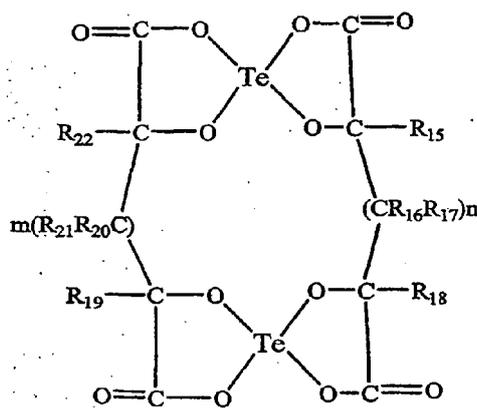


Fórmula III

- 10 en la que cada uno de  $R_{11}$ - $R_{14}$  es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxi, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxi, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquilamidoalquilo, cianoalquilo, alcoxi, carboxialquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalíclico, sulfonilo, sulfino, sulfato, amina, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido, tal como se definen estos términos en el presente documento.

Son compuestos más preferidos en esta categoría aquéllos en los que cada uno de  $R_{11}$ - $R_{14}$  es hidrógeno.

- 20 Como ejemplos representativos adicionales de compuestos que contienen telurio orgánicos que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen los recientemente desvelados compuestos de bisteluro que tienen la Fórmula general IV:



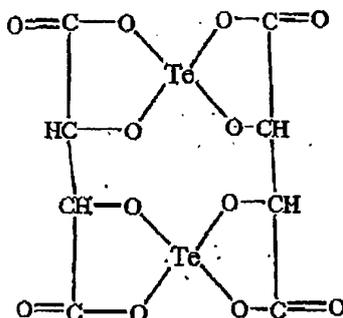
Fórmula IV

- 25 en la que cada uno de  $R_{15}$ - $R_{22}$  es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxi, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxi, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquilamidoalquilo, cianoalquilo, alcoxi, carboxialquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalíclico, sulfonilo, sulfino, sulfato, amina, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido, tal como se definen estos términos en el presente documento, y m y n son cada uno un número entero de 0 a 3.

Son compuestos preferidos en esta categoría aquéllos en los que m y n son cada uno 0.

- 30 El compuesto actualmente más preferido en esta familia es un compuesto en el que  $R_{15}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  y  $R_{22}$  son todos

hidrógeno y que tiene la siguiente estructura:

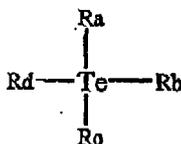


Se pueden preparar fácilmente los compuestos que tienen la Fórmula general IV haciendo reaccionar cantidades substancialmente equimolares de un tetraalcóxido de telurio y un ácido policarboxílico. Se combinan estos materiales en presencia de un solvente orgánico libre de agua, tal como etanol seco, sulfóxido de dimetilo, i-propanol y similares. En general, la reacción puede tener lugar en condiciones ambientales, pero si se desea se pueden utilizar temperaturas superiores o inferiores y presiones superiores o inferiores.

Como compuestos de tetraalcóxido de telurio ejemplares utilizables en la preparación de los compuestos que tienen la Fórmula general IV anterior, se incluyen, sin limitación, compuestos de tetrametóxido, tetraetóxido, tetrapropóxido, tetraisopropóxido, tetrabutóxido y tetrapentóxido de telurio.

Como ácidos policarboxílicos útiles, se incluyen también ácidos polihidroxipolicarboxílicos e hidroxipolicarboxílicos. Como ácidos policarboxílicos ejemplares utilizables en la preparación de los compuestos que tienen la Fórmula general IV anterior, se incluyen, sin limitación, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido glucónico y

Como compuestos que contienen telurio orgánicos adicionales que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen los que tienen la Fórmula general V:



**Fórmula V**

en la que cada uno de Ra, Rb, Rc y Rd es independientemente seleccionado entre el grupo consistente en halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, tioalcoxi, tioariloxi, carboxi, carbonilo, tiocarboxi, tiocarbonilo, carbamilo y tiocarbamilo, tal como estos términos han sido definidos anteriormente en el presente documento, donde al menos uno de Ra-Rd no es halógeno, sino que, a saber, es seleccionado entre el grupo consistente en alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, tioalcoxi, tioariloxi, carboxi, carbonilo, tiocarboxi, tiocarbonilo, carbamilo y tiocarbamilo.

Los compuestos de esta categoría incluyen aquéllos en los que uno de Ra, Rb, Rc y Rd es halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, tioalcoxi, tioariloxi, carboxi, carbonilo, tiocarboxi, tiocarbonilo, carbamilo o tiocarbamilo, siendo los otros átomos de halógeno, *v.g.*, cloro.

Otros compuestos de esta categoría incluyen aquéllos en los que dos o tres de Ra, Rb, Rc y Rd son como se ha descrito anteriormente y los otros son halógenos, *v.g.*, cloro.

Otros compuestos de esta categoría incluyen aquéllos en los que cada uno de Ra, Rb, Rc y Rd es como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Un compuesto ejemplar de esta categoría es **PhTeCi<sub>3</sub>**.

Los compuestos antes descritos pueden ser administrados o de algún otro modo utilizados en este y otros aspectos de la presente invención ya sea tal cuales o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una especie cargada del compuesto parental y su contraión, que se usa típicamente para modificar las características de solubilidad del compuesto parental y/o para reducir cualquier irritación significativa en un organismo producida por el compuesto parental, sin abolir la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

5 Como se demuestra en la sección de Ejemplos dados más adelante, AS 101, un ejemplo representativo de un compuesto que contiene teluro según la presente invención, resultó ser altamente eficaz en el tratamiento de diversas afecciones causadas por diversos VPH, incluyendo la verruga vulgar y los condilomas acuminados genitales y anales. El tratamiento iba acompañado de efectos colaterales adversos mínimos o nulos y las afecciones (v.g., verrugas) desaparecieron substancialmente por completo.

10 Se atribuye la gran eficacia del tratamiento según la presente invención, en comparación con los procedimientos actualmente conocidos de tratamiento de afecciones causadas por VPH, a la actividad inmunomoduladora y antivírica de los compuestos que contienen teluro descritos anteriormente. Como tal, el tratamiento con los compuestos que contienen teluro descritos anteriormente no sólo afecta a la lesiones visibles manifestadas, sino que más bien suprime la causa de la afección - el propio virus. Como resultado de ello, también se destruyen las partículas víricas que puedan estar merodeando en áreas de aspecto normal alrededor de las verrugas. Este efecto de los compuestos que contienen teluro descritos en el presente documento queda claramente demostrado en, por ejemplo, las Figuras 13a y 13b, en las que puede verse que el área afectada por el tratamiento (que aparece como manchas negras) es mayor que el área de lesión visible antes del tratamiento (véanse las Figuras 12a-c).

15 El procedimiento según este aspecto de la presente invención puede ser, por lo tanto, eficazmente utilizado para tratar afecciones de la piel y de las membranas mucosas causadas por un VPH.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por un VPH", a la que también se hace indistintamente referencia en el presente documento como "afección causada por VPH", abarca cualquier afección que esté asociada, directa o indirectamente, a cualquier tipo de VPH.

20 Como se ha explicado con anterioridad en el presente documento, hasta la fecha existen más de setenta tipos distintos identificados de VPH. Estos diferentes tipos han sido subdivididos en dos grandes categorías: cutáneos y mucosos. Dado que, como se ha discutido anteriormente en el presente documento, algunas afecciones causadas por VPH pueden evolucionar a cáncer cervical, estos diferentes tipos de virus han sido además categorizados a este respecto por su grado de riesgo e incluyen, por lo tanto, tipos de VPH de bajo riesgo, tipos de VPH de riesgo moderado y tipos de VPH de alto riesgo.

Según una realización de este aspecto de la presente invención, el procedimiento antes descrito se dirige además, por lo tanto, al tratamiento de tipos de VPH de riesgo moderado y de alto riesgo, y por ello al tratamiento y preferentemente a la prevención del desarrollo de cáncer.

30 Como afecciones ejemplares de la piel y de las membranas mucosas que son tratables mediante los medicamentos preparados usando el procedimiento de este aspecto de la presente invención, se incluyen, por lo tanto, la verruga vulgar, las verrugas plantares, las verrugas palmares, las verrugas periungueales, las verrugas planas, las verrugas en mosaico, las verrugas genitales, las verrugas venéreas (condilomas acuminados) y las verrugas de carnicero.

35 Las diversas afecciones causadas por VPH se manifiestan típicamente en diversas áreas cutáneas y membranas mucosas, incluyendo, por ejemplo, las manos, la cara, los antebrazos, los codos, las piernas, las uñas y el ano, y áreas genitales tales como el área perianal, el perineo, la vulva, el pene, la vagina y en casos severos raros el cuello. Aunque es raro, las afecciones causadas por VPH pueden manifestarse también en la mucosa oral, la conjuntiva y la laringe.

Los compuestos antes descritos pueden ser administrados a un sujeto que padece una afección causada por VPH por cualquiera de diversas vías sistémicas.

40 Las vías adecuadas de administración sistémica pueden incluir, por ejemplo, las vías inhalatoria, oral, bucal, rectal, transmucosal, transdérmica, intradérmica, transnasal, intestinal y/o parenteral; las vías de inyección intramuscular, subcutánea y/o intramedular; las vías de inyección intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal y/o intraocular; y/o la vía de inyección directa en una región tisular de un sujeto de la presente invención.

45 Cuando se administran sistémicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos que contienen teluro descritos en el presente documento puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/m<sup>2</sup>/día a aproximadamente 10,0 mg/m<sup>2</sup>/día, y por lo tanto puede ser, por ejemplo, de 0,01 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,02 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,03 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,04 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,05 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,06 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,07 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,08 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,09 mg/m<sup>2</sup>/día y 0,1 mg/m<sup>2</sup>/día. Preferentemente, cuando se administran parenteralmente, la cantidad terapéuticamente efectiva es de 0,1 mg/m<sup>2</sup>/día y superior, y por lo tanto puede ser, por ejemplo, de 0,2 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,3 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,4 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,5 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,6 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,7 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,8 mg/m<sup>2</sup>/día, 0,9 mg/m<sup>2</sup>/día, 1,0 mg/m<sup>2</sup>/día, 2,0 mg/m<sup>2</sup>/día, 3,0 mg/m<sup>2</sup>/día, 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día, 5,0 mg/m<sup>2</sup>/día y hasta 10,0 mg/m<sup>2</sup>/día. Cuando se administran por vía oral, una dosis diaria típicamente varía entre 10 mg y 150 mg.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a  $\pm 10\%$ .

55 Eventual y preferentemente, los compuestos antes descritos pueden ser administrados a un sujeto que padece de una afección por VPH por vías locales, y más preferentemente los compuestos son administrados tópicamente.

La aplicación tópica de los compuestos que contienen teluro descritos en el presente documento es preferentemente efectuada aplicando sobre un área tratada de piel o de membrana mucosa una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto.

5 El área tratada puede ser, por ejemplo, las manos, la cara, los antebrazos, los codos, las piernas, las uñas, el ano y áreas genitales tales como el área perianal, el perineo, la vulva, el pene, la vagina y, si es necesario, el cuello.

En el presente documento, la expresión "área tratada" abarca el área afectada (v.g., la(s) verruga(s)), así como los tejidos que rodean al área indicada. Se efectúa la aplicación tópica sobre y alrededor de la manifestación clínica (v.g., la(s) verruga(s)).

10 El procedimiento según este aspecto de la presente invención puede también comprender, además de la administración de los compuestos que contienen teluro antes descritos, la coadministración de un principio activo adicional. Se puede efectuar la coadministración antes de, concomitantemente con, o a continuación de, la administración del compuesto que contiene teluro. El principio activo adicional es utilizado para aportar un efecto beneficioso aditivo en términos de la afección que se esté tratando, de las condiciones asociadas a la afección que se esté tratando o de otros parámetros, tales como efectos psicológicos y efectos profilácticos.

15 Por consiguiente, como principios activos adicionales ejemplares según esta realización de la presente invención, se incluyen, sin limitación, uno o más, o cualquier combinación, de un agente antibiótico, un agente antimicrobiano, un agente antiacné, un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente anestésico, un agente antipruriginoso, un agente antiprotozoario, un antioxidante, un agente quimioterapéutico, un antidepresivo, un antihistamínico, una vitamina, una hormona y un agente anticaspa.

Como agentes antiacné adecuados para uso en este contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, agentes queratolíticos, tales como ácido salicílico, azufre, ácido glicólico, ácido pirúvico, resorcinol y N-acetilcisteína, y retinoides tales como el ácido retinoico y, v.g., ésteres cis y trans.

25 Como antibióticos adecuados para uso en este contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, peróxido de benzoilo, octopirox, eritromicina, zinc, tetraciclina, triclosán, ácido azelaico y fenoxietanol y fenoxipropanol, acetato de etilo, clindamicina y meclociclina; sebotatos, tales como flavinoides; alfa- y beta-hidroxiácidos; y sales biliares, tales como sulfato de escimnol y desoxicolato y colato.

30 Como ejemplos representativos de agentes antiinflamatorios no esteroideos utilizables en este contexto de la presente, se incluyen, sin limitación, oxicams, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14.304; salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprina, solprina, diflunisal y fendosal; diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco y ketorolaco, fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y ácido tiaprofénico; pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También se pueden emplear mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres dermatológicamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, el etofenamato, un derivado del ácido flufenámico, es particularmente útil para aplicación tópica.

40 Como ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroideos, se incluyen, sin limitación, corticosteroides, tales como hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa-metildexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fludrenolona, flucorolona acetónido, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, fluosinolona acetónido, fluocinonida, ésteres butílicos de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednidenol (fluprednilideno), flurabdrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona acetónido, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona acetónido, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortelona, clescincolona, diclorisona, difluprednato, fluclororida, flunisolido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona y sus mezclas.

Como agentes antiprurícticos adecuados, se incluyen, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables de metilazina y trimeprazina.

55 Como ejemplos no limitativos de fármacos anestésicos adecuados para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina y fenol.

Como agentes antimicrobianos adecuados, incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios y antiviricos, para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, fármacos beta-lactama, fármacos quinolona, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, eritromicina, amikacina, triclosán, doxiciclina, capreomicina, clorhexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, metronidazol, pentamidina, gentamicina, kanamicina, lincomicina, metaciclina, metenammina, minociclina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina y miconazol. También se incluyen clorhidrato de tetraciclina, farnesol, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina (sal), sulfato de amikacina, clorhidrato de doxiciclina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, clorhidrato de clortetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de etambutol, clorhidrato de metronidazol, clorhidrato de pentamidina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de metaciclina, hipurato de metenammina, mandelato de metenammina, clorhidrato de minociclina, sulfato de neomicina, sulfato de netilmicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de miconazol, clorhidrato de amantadina, sulfato de amantadina, triclosán, octopirox, para-cloro-meta-xilenol, nistatina, tolnaftato y clotrimazol y sus mezclas.

Como ejemplos no limitativos de antioxidantes que pueden ser utilizados en el contexto de la presente invención, se incluyen ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato de sodio, sorbato de ascorbilo, tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (comercializado bajo la denominación comercial Trolox<sup>R</sup>), ácido gálico y sus ésteres de alquilo, especialmente el galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres de alquilo, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminos (v.g., N,N-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos sulfhidrúlicos (v.g., glutatión), ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de lisina, pidolato de arginina, ácido nordihidroguayarático, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semillas de uva, melanina y extractos de romero.

Como ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, amrubicina, pirarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, mitomicina C, 5-FU, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, colchicina, topotecán, irinotecán, gemcitabina, ciclosporina, verapamilo, valsopodol, probenecid, MK571, GF120918, LY335979, biricodar, terfenadina, quinidina, pervilleine A y XR9576.

Como ejemplos no limitativos de antidepresivos utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina ("IRN"), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ("IRSN"), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de los  $\alpha$ -adrenorreceptores, antagonistas de los receptores NK1, agonistas, antagonistas y agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y antidepresivos atípicos, así como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, tales como, aunque sin limitación, amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina, adinazolam, óxido de amitriptilina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, fluacizina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norclomipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizepina, quinupramina, reboxetina y tianeptina, e inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como, aunque sin limitación, binedalina, m-cloropiperazina, citalopram, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, indeloxazina, milnaciprán, nefazodona, oxaflozina, paroxetina, prolintano, ritanserina, sertralina, tandospirona, venlafaxina y zimeldina.

Como ingredientes anticaspa ejemplares utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, piritona de zinc, petróleo de pizarra bituminosa, petróleo de pizarra bituminosa sulfonado, sulfuro de selenio, azufre, ácido salicílico, alquitrán mineral, povidona yodada, imidazoles tales como ketoconazol, diclorofenilimidazolodioxalano, clotrimazol, itraconazol, miconazol, climbazol, tioconazol, sulconazol, butoconazol, fluconazol, nitrito de miconazol y cualquier posible estereoisómero, y antralina, piroctona olamina (Octopirox), sulfuro de selenio y ciclopirox olamina, y sus mezclas.

Como ejemplos no limitativos de vitaminas utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen vitamina A y sus análogos y retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína e isotretinoína (conocidos de manera colectiva como retinoides), vitamina E (tocoferol), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres), vitamina B<sub>3</sub> (niacinamida), alfa-hidroxiácidos (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y beta-hidroxiácidos (tales como ácido salicílico y similares).

Como ejemplos no limitativos de principios activos dermatológicos utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen aceite de jojoba y aceites aromáticos, tales como salicilato de metilo, gaulteria, aceite de menta, aceite de laurel, aceite de eucalipto y aceites de cítricos, así como fenolsulfonato de amonio, subgalato de bismuto, fenolsulfonato de zinc y salicilato de zinc. Como ejemplos no limitativos de agentes antifúngicos, se incluyen miconazol, clotrimazol, butoconazol, fenticonazol, tioconazol, terconazol, salconazol, fluconazol, haloprogina, ketonazol, ketoconazol, oxinazol, econazol, itraconazol, terbinafina, nistatina y griseofulvina.

Como ejemplos no limitativos de antihistamínicos utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, prometazina, piperazinas,

piperidinas, astemizol, loratadina y terfenadina.

Como hormonas adecuadas para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, compuestos androgénicos y compuestos de progestina.

5 Como ejemplos representativos de compuestos androgénicos, se incluyen, sin limitación, metiltestosterona, androsterona, acetato de androsterona, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androsteronodiol, 3-acetato de androsteronodiol, 17-acetato de androsteronodiol, 3,17-diacetato de androsteronodiol, 17-benzoato de androsteronodiol, androsteronodiona, androstenodiona, androstenodiol, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona sodio, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, 3-acetato-1,7-benzoato de androsteronodiol, oxandrolona, oximetolona, estanozolol, testosterona, decanoato de testosterona, 4-dihidrotestosterona, 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, testolactona, 17 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de cualesquiera de los anteriores.

15 Como ejemplos representativos de compuestos de progestina, se incluyen, sin limitación, desogestrel, didrogesterona, diacetato de etinodiol, medroxiprogesterona, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, alilestrenol, 19-nortestosterona, linoestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetisterona, etisterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de megestrol, norgestimato, norgestrel, desogestrel, trimegestona, gestodeno, acetato de nomegestrol, progesterona, sulfato de 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -20 $\alpha$ -diol, sulfato de 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diol, 5 $\alpha$ -pregnan-3P-ol-20-ona, 16,5 $\alpha$ -pregnen-3P-ol-20-ona, 20-sulfato de 4-pregnen-20P-ol-3-ona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, ciproterona, dihidrogesterona, acetato de flurogestona, gestadeno, acetato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, megestrol, acetato de melengestrol, noretisterona y sus mezclas.

25 Además de lo que antecede, el tratamiento de una afección causada por VPH según la presente invención puede ser combinado con otros procedimientos de tratamiento conocidos en la técnica (es decir, terapia de combinación). Así, el procedimiento según este aspecto de la presente invención puede además incluir el tratamiento adicional mediante cualquiera de los procedimientos antes descritos para tratar infecciones por VPH. Los compuestos que contienen teluro antes descritos pueden, por lo tanto, ser, por ejemplo, coadministrados (simultáneamente o por separado) con agentes adicionales para tratar infecciones por VPH, tales como, por ejemplo, ácido salicílico, 5-fluoruracilo y similares. Alternativamente, el procedimiento antes descrito puede ir acompañado de cualquiera de los procedimientos físicos de tratamiento descritos anteriormente (v.g., terapia con láser, terapia con NO y similares).

30 En cualquiera de las diferentes realizaciones del procedimiento según este aspecto de la presente invención, los compuestos que contienen teluro descritos en el presente documento pueden ser administrados a un sujeto *per se* o como parte de una composición farmacéutica, en la que están mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por consiguiente, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto que contiene teluro como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de uno o más de los principios activos descritos en el presente documento con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente adecuados. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto al sujeto tratado.

45 De ahora en adelante, las expresiones "vehículo fisiológicamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable", que pueden ser utilizadas indistintamente, se refieren a un vehículo o un diluyente que no causa irritación significativa al sujeto y que no abole ni la actividad biológica ni las propiedades del compuesto administrado.

En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un principio activo.

50 Como ejemplos, sin limitación, de excipientes, se incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de fármacos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

55 Como se ha descrito anteriormente, como vías adecuadas de administración sistémica se pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, rectal, transmucosal, transnasal, intestinal o parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intaperitoneales, intranasales o intraoculares.

Alternativamente se puede administrar una preparación de un modo local en lugar de sistémico, por ejemplo, por inyección de la preparación directamente en una región específica del cuerpo de un paciente.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser fabricadas por procedimientos bien conocidos en la técnica, *v.g.*, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención pueden ser formuladas convencionalmente usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y agentes auxiliares, que facilitan el procesado de los principios activos para obtener preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración escogida.

10 Para inyección, los principios activos de la invención pueden ser formulados en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como la solución de Hank, la solución de Ringer o el tampón salino fisiológico.

Para administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se ha de permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

15 Para administración oral, los compuestos pueden ser formulados fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Se pueden hacer preparaciones farmacológicas para uso oral usando un excipiente sólido, triturando eventualmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de  
20 gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; celulosa; preparaciones tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carbometilcelulosa sódica; y/o polímeros fisiológicamente aceptables, tales como polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir  
25 agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Con este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener eventualmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados. Se  
30 pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas con fines de identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de principio activo.

Las composiciones farmacéuticas, que pueden ser usadas por vía oral, incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos en mezcla con una carga, tal  
35 como lactosa, ligantes, tales como almidones, lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y eventualmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para la vía de administración elegida.

40 Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o de pastillas para chupar formulados de un modo convencional.

Para administración por inhalación nasal, los principios activos para uso según la presente invención son convenientemente administrados en forma de una presentación de spray aerosol procedente de un envase presurizado o de un nebulizador utilizando un propulsor adecuado, *v.g.*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano,  
45 diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación disponiendo de una válvula para suministrar una cantidad calibrada. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, *v.g.*, gelatina para uso en un dispensador que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las preparaciones descritas en el presente documento pueden ser formuladas para administración parenteral, *v.g.*,  
50 por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, *v.g.*, en ampollas o en envases multidosis, eventualmente con adición de un conservante. Las composiciones pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Como composiciones farmacéuticas para administración parenteral, se incluyen soluciones acuosas de la  
55 preparación activa en forma hidrosoluble. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los principios activos como suspensiones para inyección oleosas o de base acuosa apropiadas. Como solventes o vehículos lipofílicos adecuados, se incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos

sintéticos, tales como oleato de etilo, triglicéridos o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Eventualmente, la suspensión puede contener también estabilizadores adecuados o agentes que aumenten la solubilidad de los principios activos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

- 5 Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, v.g., solución basada en agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso.

También se puede formular la preparación de la presente invención en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, usando, v.g., bases convencionales de supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- 10 Como composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en el contexto de la presente invención, se incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad efectiva para alcanzar el fin pretendido. Más concretamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de principios activos efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Para cualquier preparación utilizada en los procedimientos de la invención, se puede estimar inicialmente la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva por ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales y se puede usar dicha información para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en humanos.

- 20 Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de los principios activos descritos en el presente documento por procedimientos farmacéuticos estándar *in vitro*, en cultivos celulares o en animales experimentales. Los datos obtenidos de estos ensayos *in vitro* y en cultivos celulares y de los estudios en animales pueden ser utilizados en la formulación de un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser seleccionadas por el médico individual considerando la afección del paciente. [Véase, v.g., Fingl y col., (1975) "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1, p. 1].

Dependiendo de la severidad y de la capacidad de respuesta de la afección que se haya de tratar, se puede realizar la dosificación en una sola o en una pluralidad de administraciones, durando el curso del tratamiento de varios días a varias semanas, o hasta conseguir la curación o alcanzar una disminución del estado de la enfermedad.

- 30 La cantidad que habrá que administrar de una composición dependerá, por supuesto, del sujeto que se esté tratando, de la severidad de la afección, del modo de administración, del juicio del médico que hace la prescripción, etc.

También se pueden preparar composiciones que incluyen la preparación de la presente invención formulada en un vehículo farmacéutico compatible, se pueden poner en un envase apropiado y se pueden etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

- 35 Las composiciones de la presente invención pueden, si se desea, presentarse en un envase o un dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o el dispositivo dispensador pueden ir acompañados de instrucciones para la administración. El envase o el dispensador pueden ir también provistos de un aviso asociado al recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleje la aprobación por la agencia de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser de etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration de los EE.UU. para fármacos de prescripción o de un prospecto de producto aprobado.

- 45 Como se ha descrito anteriormente, una vía adecuada de administración de los compuestos que contienen teluro de la presente invención incluye la aplicación tópica.

Por consiguiente, en una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica es formulada en una forma adecuada para aplicación tópica sobre el área tratada.

- 50 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "aplicación tópica" describe la aplicación sobre una superficie biológica, donde la superficie biológica incluye, por ejemplo, un área de la piel (v.g., manos, antebrazos, codos, piernas, cara, uñas, ano y áreas genitales como se ha descrito anteriormente) o una membrana mucosa.

Seleccionando el vehículo apropiado y eventualmente otros ingredientes que puedan incluirse en la composición, como se detalla más adelante, las composiciones de la presente invención pueden ser formuladas en cualquier forma típicamente empleada para aplicación tópica. Por ello, las composiciones de la presente invención pueden estar, por ejemplo, en forma de crema, ungüento, pasta, gel, loción, leche, suspensión, aerosol, spray, espuma, champú, acondicionador capilar, suero, torunda, gasa, compresa, parche y jabón.

55

Los ungüentos son preparaciones semisólidas, típicamente basadas en petrolato o derivados del petróleo. La base de ungüento específica que se ha de usar es una que permita el suministro óptimo del principio activo seleccionado para una formulación dada y que, preferentemente, proporcione también otras características deseadas (v.g., emoliencia). Como con otros vehículos o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pp. 1399-1404, las bases de ungüentos pueden ser agrupadas en cuatro clases: bases oleaginosas, bases emulsionables, bases en emulsión y bases hidrosolubles. Las bases de ungüentos oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de ungüentos emulsionables, también conocidas como bases de ungüentos absorbentes, contienen poca o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y petrolato hidrofílico. Las bases de ungüentos en emulsión son emulsiones de agua en aceite (AG/AC) o emulsiones de aceite en agua (AC/AG), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Se preparan bases de ungüentos hidrosolubles preferidas a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable.

Las lociones son preparaciones que se han de aplicar a la superficie de la piel sin fricción. Las lociones son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que están presentes partículas sólidas, incluyendo el principio activo, en una base de agua o alcohol. Se prefieren típicamente las lociones para tratar grandes áreas corporales, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. Las lociones son típicamente suspensiones de sólidos y comprenden frecuentemente una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua. Es generalmente necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones contienen típicamente agentes suspensores para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para localizar y mantener el principio activo en contacto con la piel, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sean de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de cremas son típicamente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsor y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada la fase "interna", está generalmente constituida por petrolato y/o un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa típicamente, aunque no de forma necesaria, excede a la fase oleosa en volumen y generalmente contiene un humectante. El emulsor en una formulación de crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. Se puede hacer referencia a *Remington. The Science and Practice of Pharmacy*, antes citado, para mayor información.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente bioactivo está suspendido en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o las que están hechas de geles acuosos de una sola fase. La base en una pasta grasa es generalmente petrolato, petrolato hidrofílico y similares. Las pastas hechas de geles acuosos de una sola fase generalmente incorporan carboximetilcelulosa o similar como base. Se puede hacer referencia adicional a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, para mayor información.

Las formulaciones de gel son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera substancialmente uniforme por todo el vehículo líquido, que es típicamente acuoso, pero también, preferentemente, contiene un alcohol y eventualmente un aceite. Las macromoléculas orgánicas preferidas, es decir, los agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico entrecruzados, tales como la familia de los polímeros carbómeros, v.g., carboxipolialquilenos que pueden ser obtenidos comercialmente bajo la marca registrada Carbopol™. Otros tipos de polímeros preferidos en este contexto son polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma xantana; alginato de sodio; y gelatina. Con objeto de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o se puede dispersar el agente gelificante por trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de éstas.

Los sprays generalmente proporcionan el principio activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede ser rociada sobre la piel para su administración. Dichos sprays incluyen los formulados para aportar la concentración de la solución de principio activo en el sitio de administración tras su suministro, v.g., la solución del spray puede estar primariamente compuesta por alcohol u otro líquido volátil similar en el que se pueda disolver el principio activo. Tras su administración a la piel, el vehículo se evapora, dejando principio activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones de espuma son típicamente formuladas en forma de un líquido de una sola o de múltiples fases y alojadas en un envase adecuado, eventualmente junto con un propulsor que facilita la expulsión de la composición del envase, transformándola así en una espuma al ser aplicada. Otras técnicas de formación de espuma incluyen, por ejemplo, la técnica de formulación "bolsa en un bote". Las composiciones así formuladas típicamente contienen un hidrocarburo de bajo punto de ebullición, v.g., isopropano. La aplicación y la agitación de dicha composición a la temperatura corporal hacen que el isopropano se vaporice y genere la espuma, de un modo similar a un sistema de formación de espuma de aerosol presurizado. Las espumas pueden estar basadas en agua o ser hidroalcohólicas, pero son típicamente formuladas con un alto contenido en alcohol, el cual, al realizar la aplicación sobre la piel de un usuario, se evapora rápidamente, llevando el principio activo a través de las capas superiores de la piel hasta el sitio de tratamiento.

Los parches cutáneos típicamente comprenden un vehículo al que se une un reservorio que contiene el principio activo. El reservorio puede ser, por ejemplo, una almohadilla en la que está disperso o empapado el principio activo o la composición, o un reservorio de líquido; los parches típicamente incluyen además un adhesivo frontal permeable al agua, que adhiere y asegura el dispositivo a la región tratada. Se pueden usar alternativamente cauchos de  
 5 silicona con autoadhesividad. En ambos casos, se puede usar una capa permeable protectora para proteger el lado adhesivo del parche antes de su uso. Los parches cutáneos pueden además comprender una cubierta extraíble, que sirve para protegerlos durante su almacenamiento.

Como ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para composiciones farmacéuticas para aplicaciones tópicas, se incluyen materiales de vehículo que son bien conocidos para uso en las técnicas cosméticas y médicas como bases para, *v.g.*, emulsiones, cremas, soluciones acuosas, aceites, ungüentos, pastas, geles,  
 10 lociones, leches, espumas, suspensiones, aerosoles y similares, dependiendo de la forma final de la composición.

Como ejemplos representativos de vehículos adecuados según la presente invención, por lo tanto, se incluyen, sin limitación, agua, alcoholes líquidos, glicoles líquidos, polialquilenglicoles líquidos, ésteres líquidos, amidas líquidas, hidrolizados de proteínas líquidos, hidrolizados de proteínas alquiladas líquidos, lanolina líquida y materiales  
 15 similares comúnmente empleados en composiciones cosméticas y medicinales.

Otros vehículos adecuados según la presente invención incluyen, sin limitación, alcoholes, tales como, por ejemplo, alcoholes monohídricos y polihídricos, *v.g.*, etanol, isopropanol, glicerol, sorbitol, 2-metoxietanol, dietilenglicol, etilenglicol, hexilenglicol, manitol y propilenglicol; éteres, tales como éter dietílico o dipropílico; polietilenglicoles y metoxipolioxietilenos (carboceras que tienen un peso molecular de 200 a 20.000); polioxietilengliceroles,  
 20 polioxietilensorbitoles, estearoildiacetina y similares.

Cuando se formula la composición farmacéutica según la presente invención para aplicación tópica, la concentración del compuesto que contiene teluro varía preferentemente de aproximadamente un 0,01 por ciento en peso a aproximadamente un 50 por ciento en peso del peso total de la composición.

Por lo tanto, dependiendo de la afección que se esté tratando y de la forma de la composición, la concentración del compuesto que contiene teluro puede ser, por ejemplo, del 0,01 por ciento en peso, 0,05 por ciento en peso, 0,1 por ciento en peso, 0,5 por ciento en peso, 1 por ciento en peso, 2 por ciento en peso, 3 por ciento en peso, 4 por ciento en peso o 5 por ciento en peso, Preferentemente, la concentración del compuesto que contiene teluro es del 5 por ciento en peso y superior, y por lo tanto puede ser, por ejemplo, del 5 por ciento en peso, 6 por ciento en peso, 7 por ciento en peso, 8 por ciento en peso, 9 por ciento en peso o 10 por ciento en peso. 10 por ciento en peso y superior,  
 25 y por lo tanto puede ser, por ejemplo, del 11 por ciento en peso, 12 por ciento en peso, 13 por ciento en peso, 14 por ciento en peso, 15 por ciento en peso, 16 por ciento en peso, 17 por ciento en peso, 18 por ciento en peso, 19 por ciento en peso, 20 por ciento en peso, 21 por ciento en peso, 22 por ciento en peso, 23 por ciento en peso, 24 por ciento en peso y hasta 25 por ciento en peso del peso total de la composición. Alternativamente, la concentración del compuesto que contiene teluro es superior al 25 por ciento en peso y puede ser de hasta el 50 por ciento en peso del peso total de la composición.  
 35

Cada una de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede además comprender, según una realización de la presente invención, un principio activo adicional, como se ha descrito con anterioridad.

Cada una de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede eventualmente comprender además una variedad de componentes adecuados para dotar a las composiciones de beneficios de uso  
 40 adicionales. Dichos componentes eventuales convencionales son bien conocidos para los expertos en la técnica y se hace referencia a ellos en el presente documento como "ingredientes". Algunos ejemplos representativos no limitativos de estos ingredientes incluyen humectantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes de protección solar, agentes de bronceado artificial, agentes de acondicionamiento capilar, agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, conservantes, emulsionantes, agentes oclusivos, emolientes, espesantes, agentes solubilizantes,  
 45 potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes, propulsores (como se ha descrito anteriormente) y surfactantes.

Así, por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden comprender humectantes o agentes hidratantes. Como ejemplos representativos de humectantes utilizables en este contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, guanidina, ácido glicólico y sales glicolato (*v.g.* sal de amonio y sal cuaternaria de alquilamonio), *Aloe vera* en cualquiera de sus variedades de formas (*v.g.*, gel de *Aloe vera*), alantoina, urazol, polihidroalcoholes, tales como sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares, polietilenglicoles, azúcares y almidones, glucosa alcoxilada, ácido hialurónico, lactamida monoetanolamina, acetamida monoetanolamina y cualquiera de sus combinaciones.  
 50

Las composiciones de la presente invención pueden además comprender un agente para el ajuste del pH. La adición de un agente para el ajuste del pH es particularmente preferida cuando las composiciones son aplicadas tópicamente sobre la piel o en las áreas genitales. El pH de estas áreas tratadas es típicamente inferior a 6,0. Por ello, es preferible que las composiciones de la presente invención tengan un valor de pH de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7, preferentemente de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6, para evitar irritaciones  
 55

en la piel o la inducción de desequilibrio de la población bacteriana en las áreas genitales. Como agentes adecuados para el ajuste del pH, se incluyen, por ejemplo, uno o más de ácido adípico, glicina, ácido cítrico, hidróxido de calcio, aluminometasilicato de magnesio, tampones o cualquiera de sus combinaciones.

5 Como ejemplos representativos de agentes desodorantes utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario, tales como bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetilbencilamonio, N-laurilsarcosina sodio, N-palmitilsarcosina sodio, lauroilsarcosina, N-miristoilglicina, N-laurilsarcosina potasio, estearilo, cloruro de trimetilamonio, clorohidroxilactato de sodio y aluminio, cloruro de tricetilmetilamonio, éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico, diaminoalquilamidas, tales como L-lisinohexadecilamida, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, especialmente sales de zinc, y sus ácidos, sales de metales pesados de piritona, especialmente piritona de zinc, y fenolsulfato de zinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales absorbentes de olor, tales como sales de carbonato y bicarbonato, v.g. como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, especialmente las sales de sodio y potasio, o cualquier combinación de los anteriores.

15 Los agentes antitranspirantes pueden ser incorporados en las composiciones de la presente invención en forma solubilizada o particulada, e incluyen, por ejemplo, sales o complejos astringentes de aluminio o de zirconio.

20 Como ejemplos representativos de agentes protectores solares utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, ácido p-aminobenzoico, sales (ésteres etílico, isobutílico, glicerílico; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-aminobenzoatos; ésteres metílico, mentílico, fenílico, bencílico, feniletílico, linalílico, terpinílico y ciclohexenílico); salicilatos (ésteres amílico, fenílico, octílico, bencílico, metílico, glicerílico y de dipropilenglicol); ésteres mentílico y bencílico,  $\alpha$ -fenilcinamonitrilo; cinamoilpiruvato de butilo; hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio de los ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenilbenzoxazol, metilnaftoxazol, diversos arilbenzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina; benzofenonas hidroxi- o metoxi-sustituidas; ácidos úrico y violúrico; éter hexaetílico del ácido tánico; (butilcarbotoil) (6-propilpiperonil) éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzorresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butilmtoxidibenzoilmetano; etocrileno; octocrileno, [3-(4'-metilbencilidenobornan-2-ona) y 4-isopropil-dibenzoilmetano, y cualquier combinación de los mismos.

30 Como ejemplos representativos de agentes de bronceado artificial utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, dihidroxiacetona, gliceraldehído e indoles. Los agentes de bronceado artificial pueden ser usados en combinación con los agentes de protección solar.

35 Los agentes quelantes son eventualmente añadidos a las composiciones de la presente invención para potenciar el conservante o sistema conservante. Los agentes quelantes preferidos son agentes suaves, tales como, por ejemplo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), derivados del EDTA o cualquier combinación de los mismos.

40 Como conservantes adecuados que pueden ser usados en el contexto de la presente composición, se incluyen, sin limitación, uno o más alcanoles, EDTA (etilendiaminotetraacetato) disódico, sales de EDTA, conjugados de EDTA y ácidos grasos, isotiazolinona, parabenos, tales como metilparabén y propilparabén, propilenglicoles, sorbatos, diazolidinilurea o cualesquiera combinaciones de los mismos.

Como emulsionantes adecuados que pueden ser utilizados en contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, uno o más sorbitanos, alcoholes grasos alcoxilados, alquilpoliglicósidos, jabones, sulfatos de alquilo, fosfatos de monoalquilo y dialquilo, sulfonatos de alquilo, isotionatos de acilo o cualesquiera combinaciones de los mismos.

45 Como agentes oclusivos adecuados que pueden ser usados en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, petrolato, aceite mineral, cera de abejas, aceite de silicona, lanolina, alcoholes grasos saturados e insaturados, tales como alcohol behenílico, hidrocarburos, tales como escualano, y diversos aceites animales y vegetales, tales como aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de jojoba, aceite de huesos de albaricoque, nueces, nueces de palmera, nueces de pistacho, semillas de sésamo y semillas de colza, aceite de enebro rojo, aceite de maíz, aceite de hueso de melocotón, aceite de semillas de amapola, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de aguacate, aceite de cártamo, aceite de coco, aceite de avellana, aceite de oliva, aceite de pepitas de uva y aceite de semillas de girasol.

55 Como emolientes adecuados que pueden ser usados en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononanoato de isononilo, éteres de PPG, petrolato, lanolina, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semillas de algodón, aceite de nuez de palmera, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de soja, ésteres poliólicos de ácidos carboxílicos y sus mezclas.

Como espesantes adecuados que pueden ser usados en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles no iónicos, tales como hidroxietilcelulosa (comercializada bajo la marca registrada Natrosol.RTM. 250 ó 350), polímeros hidrosolubles catiónicos, tales como Polyquat 37 (comercializado bajo la marca registrada Synthalen. RTM. CN), alcoholes grasos, ácidos grasos y sus sales alcalinas, y mezclas de los mismos.

- 5 Como ejemplos representativos de agentes solubilizantes utilizables en este contexto de la presente invención, se incluyen, sin limitación, solubilizadores formadores de complejos, tales como ácido cítrico, etilendiaminotetraacetato, meta-fosfato de sodio, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona y orto-benzoato de dietilamonio, y solubilizadores formadores de micelas, tales como los TWEEN y los Span, v.g., TWEEN 80. Otros solubilizadores utilizables para las composiciones de la presente invención son, por ejemplo, ésteres de polioxietilensorbitán y
- 10 ácidos grasos, éteres n-alquílicos de polioxietileno, N-óxidos de N-alquilaminas, poloxámeros, solventes orgánicos, fosfolípidos y ciclodextrinas.

- Como potenciadores de la penetración adecuados utilizables en el contexto de la presente invención, se incluyen, aunque sin limitación, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, N,N-dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de decilmetilo (Cio MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol
- 15 (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerol (GML), lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-substituidas, particularmente la 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (disponible bajo la marca registrada Azone<sup>®</sup> de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), alcoholes y similares. El potenciador de la permeación puede ser también un aceite vegetal. Dichos aceites incluyen, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semillas de algodón y aceite de maíz.

- 20 Como antiirritantes adecuados que pueden ser usados en el contexto de la presente invención, se incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos u otros materiales tales como *Aloe vera*, camomila, alfa-bisabolol, extracto de *Cola nitida*, extracto de té verde, aceite del árbol del té, extracto de regaliz, alantoína, cafeína u otras xantinas y ácido glicirrítico.

- Las composiciones de la presente invención pueden ser envasadas o presentadas en cualquier forma conveniente. Por ejemplo, pueden ser envasadas en un tubo, una botella o un envase presurizado, usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia y como se indica en trabajos de referencia, tales como Remington's Pharmaceutical Science 15<sup>a</sup> Ed. Se prefiere realizar el envasado de tal forma que se minimice el contacto de las composiciones no utilizadas con el ambiente, con objeto de que la contaminación de las composiciones antes y después de abrir el envase sea mínima.
- 25

- 30 Las composiciones son preferentemente identificadas por impresión, en o sobre el material del envase, para uso en el tratamiento de una afección causada por el VPH, como se ha descrito anteriormente.

- Objetos, ventajas y nuevas características adicionales de la presente invención resultarán evidentes para alguien con conocimientos ordinarios en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes. Adicionalmente, cada una de las diversas realizaciones y aspectos de la presente invención, tal como ha sido descrita en lo que antecede y como se reivindica en la sección de reivindicaciones dadas más adelante, encuentra un vehículo experimental en los siguientes ejemplos.
- 35

### Ejemplos

Se hace ahora referencia a los siguientes ejemplos, que, junto con las descripciones anteriores, ilustran la invención de un modo no limitativo.

#### 40 **Ejemplo 1**

##### **Preparación de composiciones que contienen compuestos de telurio**

- Se formulan composiciones para aplicación tópica o sistémica, que contienen uno o más de los compuestos de telurio descritos en el presente documento y eventualmente vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, como cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, espumas, espumas y similares (como se ha detallado
- 45 anteriormente), usando procedimientos convencionales (véanse, por ejemplo, Harry's Cosmeticology, Séptima Edición, Editado por JB Wilkinson y RJ Moore, Longmann Scientific & Technical, 1982, Capítulo 13, "The Manufacture of Cosmetics", páginas 757-799; y "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición).

- Se prepararon composiciones ejemplares para aplicación tópica según la presente invención en forma de crema como sigue:
- 50

##### **Preparación de la Composición 1:**

Se disolvieron cuarenta (40) gramos de tricloro(dioxoetilen-0,0')telurato de amonio en polvo (AS-101, fabricado según las GLP por MI (TAMI) Institute for Research & Development Ltd., Israel) en 100 ml de sulfóxido de dimetilo, para preparar una solución al 40% p/p. Se combinó entonces la solución con igual peso de petrolato, U.S.P. (v.g.,

crema de Vaselina Intensiva), para preparar una crema que contenía aproximadamente un 17%-20% en peso del telurato.

**Preparación de la Composición 2:**

5 Se preparó la Composición 2 como se ha descrito antes para la Composición 1, con la adición de un 6% en peso de ácido salicílico.

Se preparó otra composición ejemplar según la presente invención en forma de solución, que puede ser administrada en forma de gotas, como sigue:

**Preparación de la Composición 3:**

10 Se disolvieron 10 gramos de tricloro(dioxoetilen-0,0')telurato de amonio (AS-101) en 90 gramos de DMSO para formar así una solución al 10% de AS-101.

**Ejemplo 2**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurato**

15 Se trató a un paciente humano con *condiloma acuminado* en la región perianal con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) aplicando tópicamente la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 4 semanas.

Después de unos cuantos días de tratamiento, la lesión cambió de color de rosa a gris-negro, y después de aproximadamente 4 a 5 semanas la lesión se desprendió substancialmente sin dejar ninguna cicatriz. Las Figuras 1-5 presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma a intervalos de dos semanas durante el período de tratamiento.

20 **Ejemplo 3**

**Tratamiento de verruga con una composición de telurato**

25 Se trató a un paciente humano con una lesión verrugosa en la mano con la Composición 3 descrita en el Ejemplo 1 anterior. Se aplicó la formulación sobre y alrededor del área afectada dos veces al día durante un período de aproximadamente 10 semanas. Las Figuras 6-8 presentan imágenes que muestran el progreso del tratamiento a intervalos de dos semanas. Como se muestra en, por ejemplo, la Figura 8, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 4**

**Tratamiento de verruga con una composición A de telurato**

30 Se trató a un paciente humano con múltiples lesiones verrugosas en la mano con la Composición 3 descrita en el Ejemplo 1 anterior. Se aplicó la formulación dos veces al día durante un período de aproximadamente 4 semanas. Las Figuras 9-11 presentan imágenes que muestran el progreso del tratamiento a intervalos de dos semanas. Como se muestra en, por ejemplo, la Figura 11, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 5**

35 **Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurato**

Se trató a una mujer de 26 años de edad con *condiloma acuminado* en la región genital con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 4 semanas.

40 Las Figuras 12-14 presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma a intervalos de dos semanas durante el período de tratamiento. Como se muestra en, por ejemplo, las Figuras 14a-b, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 6**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurato**

45 Se trató a una mujer de 25 años de edad con *condiloma acuminado* en la región genital con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 4 semanas.

Las Figuras 15-17 presentan imágenes del área tratada, que demuestran el efecto de la terapia sobre el condiloma a

intervalos de dos semanas durante el período de tratamiento. Como se muestra en, por ejemplo, la Figura 17, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 7**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurio**

5 Se trató a una mujer de 28 años de edad con *condiloma acuminado* en la región genital con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 2 semanas. Las Figuras 18-19 presentan imágenes del área tratada, antes (Figura 18) y después (Figura 19) del tratamiento con una composición según la presente invención, que demuestran el efecto de la terapia sobre el condiloma durante el período de tratamiento. Como se muestra en Figura 19, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 8**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurio**

15 Se trató a un varón de 29 años de edad con *condiloma acuminado* en el ano con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 8-9 semanas.

Las Figuras 20-23 presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma después de dos días (Figura 21), aproximadamente 5 semanas (Figura 22) y aproximadamente 8 semanas de terapia. Como se muestra en, por ejemplo, la Figura 23, al final del período de tratamiento la verruga se desprendió substancialmente, sin dejar cicatriz sobre el área tratada.

**Ejemplo 9**

**Tratamiento de verruga vulgar con una composición de telurio**

25 Se trató a una mujer de 18 años de edad con *verruga vulgar* en ambas manos con la Composición 2 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 6-7 semanas.

Las Figuras 24-26 presentan imágenes del área tratada, que demuestran el efecto de la terapia sobre la verruga vulgar después de aproximadamente 3 semanas (Figuras 25 a-b) y aproximadamente 6 semanas (Figuras 26 a-b) de tratamiento.

**Ejemplo 10**

30 **Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurio**

Se trató a una mujer de 28 años de edad con *condiloma acuminado* en la región genital con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 8 semanas.

35 Las Figuras 27a-d presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma acuminado a intervalos de aproximadamente dos semanas o tres semanas durante el período de tratamiento.

**Ejemplo 11**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurio**

40 Se trató a una mujer de 35 años de edad con *condiloma acuminado* en la región genital con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 8-9 semanas.

Las Figuras 28a-d presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma acuminado a intervalos de aproximadamente dos semanas o tres semanas durante el período de tratamiento.

**Ejemplo 12**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de telurio**

45 Se trató a un varón de 27 años con *condiloma acuminado* en el ano con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 10 semanas.

Las Figuras 29a-e presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma a intervalos de aproximadamente dos semanas o tres semanas durante el período de tratamiento.

**Ejemplo 13**

**Tratamiento de condiloma acuminado con una composición de teluro**

- 5 Se trató a un varón de 25 años de edad con *condiloma acuminado* en el ano con la Composición 1 (descrita en el Ejemplo 1 anterior) mediante aplicación tópica de la composición dos veces al día sobre y alrededor del área afectada durante un período de aproximadamente 10 semanas.

Las Figuras 30a-d presentan imágenes del área tratada, que muestran el efecto de la terapia sobre el condiloma después de intervalos de aproximadamente 4 semanas durante el período de tratamiento.

10 **Ejemplo 14 Tratamiento de verruga vulgar con una composición de teluro (estudio piloto de uso abierto)**

**Protocolo:**

- 15 Veintiocho pacientes (19 varones y 9 mujeres) de 17-72 años de edad (media 26 años) se enrolaron en un estudio piloto de uso abierto. Todos los pacientes tenían verrugas vulgares típicas de las manos. Once de ellos tenían lesiones relativamente recientes (de menos de 6 meses), que no habían sido tratadas previamente, mientras que los otros 17 tenían lesiones de larga duración muy pretratadas (incluyendo nitrógeno líquido, láser, ácido salicílico, etc.).

Dos pacientes estaban inmunosuprimidos (después de trasplantes recientes de corazón y de médula ósea). Un paciente adicional había recibido quimioterapia unos cuantos meses antes para un carcinoma de pulmón (remisión completa durante el período de tratamiento del protocolo) y otro paciente fue sometido a cirugía un mes antes del estudio por un carcinoma del tiroides.

- 20 I. Todos los pacientes fueron examinados por los médicos del protocolo para evaluar la capacidad de AS 101 para erradicar las verrugas vulgares y la seguridad de la aplicación tópica.

- 25 Se aplicó una solución al 10% de tricloro(dioxoetilen-0,0')telurato de amonio (AS-101) en DMSO (Composición 3 en el Ejemplo 1 anterior) sobre y alrededor de una sola lesión dos veces al día, dos gotas por la mañana y dos gotas por la noche durante tres semanas. Los pacientes fueron examinados una vez por semana en el período de tratamiento, y se realizó un seguimiento cada dos semanas durante 3-12 semanas después del tratamiento. En pacientes con múltiples verrugas, se seleccionó sólo una verruga para el tratamiento.

Se definió una respuesta completa como la desaparición total de la verruga; una respuesta importante correspondía a una reducción de más del 80% en el tamaño y una respuesta global en aquéllos que tuvieron una respuesta completa o una respuesta importante.

30 **Resultados:**

- 35 Veintitrés pacientes estaban disponibles para evaluación al final del estudio. Cinco pacientes detuvieron el tratamiento por razones poco claras. Después de tres semanas de tratamiento, se observó una respuesta completa en 10 de 23 (43%) de los pacientes y una respuesta menor en 3 de 23 (13%). Siete de los pacientes que tuvieron una respuesta importante fueron tratados durante otras tres semanas. Al final de las tres semanas adicionales, un paciente tenía una respuesta completa, mientras que otro mostró una mayor mejoría.

Se observó una respuesta global (completa o importante) en 20 de 23 pacientes (87%) después de 3-6 semanas de tratamiento. El índice de respuesta no guardaba relación con el tratamiento previo y era el mismo para verrugas previamente tratadas y no tratadas.

- 40 No se observaron efectos colaterales además de la decoloración negra temporal (varios días de duración) alrededor de la verruga, y a veces sublingual, que fue referida por algunos de los pacientes del estudio. Algunos pacientes experimentaron un ligero dolor durante varias horas después de la aplicación. Este dolor era significativamente menor que el dolor causado por el uso de nitrógeno líquido en la extirpación criquirúrgica de verrugas.

**Ejemplo 15**

45 **Tratamiento de condiloma acuminado en mujeres con una composición de teluro (estudio piloto de uso abierto)**

**Protocolo:**

Se enrolaron pacientes mujeres de 18 años de edad y mayores en un estudio piloto de uso abierto. Todas las pacientes tenían verrugas genitales por VPH diagnosticadas.

- 50 Las pacientes fueron examinadas por los médicos del protocolo para evaluar la capacidad de AS 101 para erradicar el condiloma acuminado y la seguridad de la aplicación tópica.

Se aplicó una composición de crema al 20% (Composición 1, descrita en el Ejemplo 1 anterior) sobre y alrededor del área de interés dos veces al día y se mantuvo durante al menos dos horas antes de tomar una ducha. Las pacientes fueron examinadas en semanas alternas durante el tratamiento y cada dos meses durante un período de posttratamiento de seis meses. Se definió una respuesta completa como una reducción del 95-100% en el tamaño de las verrugas (promediado); se definió una respuesta parcial como una reducción del 70-94% en el tamaño de las verrugas (promediado); y se definió la ausencia de respuesta como menos de un 70% de reducción en el tamaño de las verrugas (promediado).

#### **Resultados:**

Este estudio está todavía en marcha y, por lo tanto, no se han establecido aún datos concluyentes. Los resultados preliminares, sin embargo, obtenidos en cuanto a las 21 pacientes que completaron el tratamiento indican una curación completa en 18 pacientes (85,7%) después de un período de tratamiento que oscila entre un período mínimo de 14 días y un período máximo de 84 días (un período de tratamiento medio de 38 días), y ausencia de respuesta en 1 paciente (4,7%). Dos pacientes dejaron la prueba voluntariamente.

Se observaron efectos colaterales anticipados locales, de ligeros a moderados, tales como eritema, picor, ligera quemazón y similares, en 9 de las 21 pacientes (42,8%), y se observaron efectos adversos no locales, tales como reacción alérgica, o fuerte quemazón local, en 3 pacientes (14,2%).

#### **Ejemplo 16**

##### ***Tratamiento de condiloma acuminado en varones con una composición de teluro (estudio piloto de uso abierto)***

#### **Protocolo:**

Se enrolaron en un estudio piloto de uso abierto pacientes varones de 18 años de edad y mayores. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de VPH en el ano.

Todos los pacientes fueron examinados por los médicos del protocolo para evaluar la capacidad de AS 101 para erradicar el condiloma acuminado y la seguridad de la aplicación tópica.

Se aplicó una composición de crema al 20% (Composición 1, descrita en el Ejemplo 1 anterior) sobre y alrededor del área de interés dos veces al día. Los pacientes fueron examinados sobre una base quincenal durante el tratamiento y cada dos meses durante un período de posttratamiento de seis meses.

Se definió una respuesta completa como una reducción del 95-140% en el tamaño de las verrugas (promediado); se definió una respuesta parcial como una reducción del 70-94% en el tamaño de las verrugas (promediado); y se definió la ausencia de respuesta como menos de un 70% de reducción en el tamaño de las verrugas (promediado).

#### **Resultados:**

Como los estudios antes descritos están aún en marcha, no se han establecido aún datos concluyentes. Los resultados preliminares, sin embargo, obtenidos en cuanto a los 12 pacientes que completaron el tratamiento indican una curación completa en 7 pacientes (53,8%) después de un período de tratamiento que oscila entre un período mínimo de 42 días y un período máximo de 105 días (un período de tratamiento medio de 67 días), y ausencia de respuesta en 3 pacientes (25%). Un paciente dejó la prueba voluntariamente. Se observaron efectos colaterales anticipados locales, de ligeros a moderados, tales como eritema, picor, ligera quemazón y similares, en 9 de los 12 pacientes (75%), y se observaron efectos adversos no locales, tales como reacción alérgica, o fuerte quemazón local, en 2 pacientes (16,6%).

Se aprecia que también se pueden proporcionar ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas en combinación en una sola realización. Por el contrario, también se pueden proporcionar diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Aunque la invención ha sido descrita conjuntamente con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe ser considerada como una admisión de que se dispone de dicha referencia como estado de la técnica de la presente invención.

#### **Ejemplo 16**

##### ***Tratamiento de condiloma acuminado en varones con una composición de teluro (estudio piloto de uso abierto)***

#### **Protocolo:**

Se enrolaron en un estudio piloto de uso abierto pacientes varones de 18 años de edad y mayores. Todos los pacientes tenían un diagnóstico de VPH en el ano.

Todos los pacientes fueron examinados por los médicos del protocolo para evaluar la capacidad de AS101 para erradicar el condiloma acuminado y la seguridad de la aplicación tópica.

- 5 Se aplicó una composición de crema al 20% (Composición 1, descrita en el Ejemplo 1 anterior) sobre y alrededor del área de interés dos veces al día. Los pacientes fueron examinados sobre una base quincenal durante el tratamiento y cada dos meses durante un período de postratamiento de seis meses.

- 10 Se definió una respuesta completa como una reducción del 95-100% en el tamaño de las verrugas (promediado); se definió una respuesta parcial como una reducción del 70-94% en el tamaño de las verrugas (promediado); y se definió la ausencia de respuesta como menos de un 70% de reducción en el tamaño de las verrugas (promediado).

**Resultados:**

- 15 Como los estudios antes descritos están aún en marcha, no se han establecido todavía datos concluyentes. Los resultados preliminares, sin embargo, obtenidos en cuanto a los 12 pacientes que completaron el tratamiento indican una curación completa en 7 pacientes (53,8%) después de un período de tratamiento que oscila entre un período mínimo de 42 días y un período máximo de 105 días (un período de tratamiento medio de 67 días), y ausencia de respuesta en 3 pacientes (25%). Un paciente dejó la prueba voluntariamente.

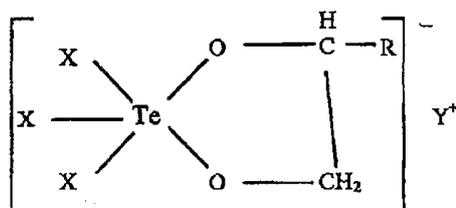
Se observaron efectos colaterales anticipados locales, de ligeros a moderados, tales como eritema, picor, ligera quemazón y similares, en 9 de los 12 pacientes (75%), y se observaron efectos adversos no locales, tales como reacción alérgica, o fuerte quemazón local en 2 pacientes (16,6%).

- 20 Se aprecia que también se pueden proporcionar ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas en combinación en una sola realización. Por el contrario, también se pueden proporcionar diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

- 25 Aunque la invención ha sido descrita conjuntamente con realizaciones específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Por consiguiente, se pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que entren dentro del espíritu y alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva son incorporadas en el presente documento en su totalidad por referencia en la memoria, en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual fuera específica e individualmente  
30 indicada como incorporada en el presente documento por referencia. Además, la cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no debe ser considerada como una admisión de que dicha referencia está disponible como estado de la técnica de la presente invención.

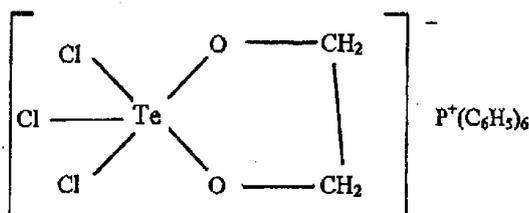
**REIVINDICACIONES**

1. Uso de al menos un compuesto que contiene teluro en la preparación de un medicamento para tratar una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por un virus del papiloma humano (VPH), en el que dicha afección de la piel o de las membranas mucosas es seleccionada entre el grupo consistente en verruga vulgar, verrugas plantares, verrugas palmares, verrugas periungueales, verrugas planas, verrugas en mosaico, verrugas genitales, verrugas venéreas (condilomas acuminados) y verrugas de carniceiro, y en el que dicho al menos un compuesto que contiene teluro es seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto que tiene la Fórmula general I:



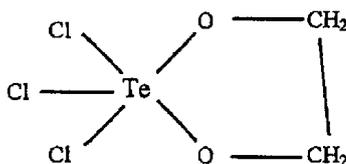
**Fórmula I**

- 10 en la que X es un átomo de halógeno, Y es amonio o fosfonio y R es un hidrógeno o alquilo, un compuesto que tiene la Fórmula general II:



**Fórmula II**

y un compuesto que tiene la Fórmula general III:



**Fórmula III**

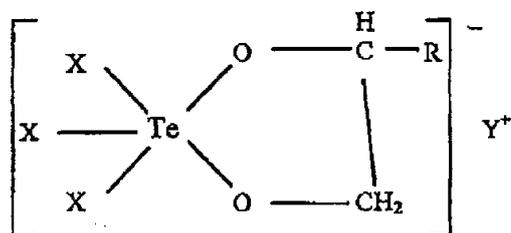
2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto que contiene teluro es seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto que tiene dicha Fórmula general I y un compuesto que tiene dicha Fórmula general II.
3. El uso de la reivindicación 1, en el que R es metilo.
4. El uso de la reivindicación 1, en el que X es cloro.
5. El uso de la reivindicación 1, en el que Y es amonio.
6. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto que contiene teluro tiene dicha Fórmula general III.
- 20 7. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho medicamento comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. El uso de la reivindicación 7, en el que la concentración de dicho al menos un compuesto que contiene teluro varía entre un 0,009 por ciento en peso y un 55 por ciento en peso del peso total de dicha composición.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que la concentración de dicho al menos un compuesto que contiene teluro varía entre un 4,5 por ciento en peso y un 7,5 por ciento en peso del peso total de dicha composición.

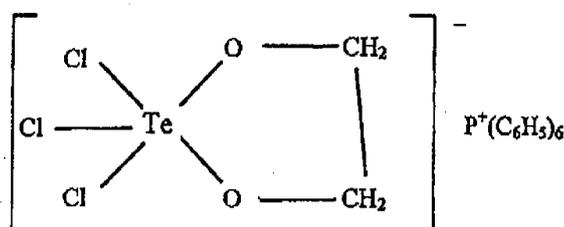
5 10. El uso de la reivindicación 7, en el que dicho medicamento comprende además al menos un principio activo adicional.

11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una afección de la piel o de las membranas mucosas causada por un virus del papiloma humano (VPH), que comprende al menos un compuesto que contiene teluro y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha afección de la piel o de las membranas mucosas es seleccionada entre el grupo consistente en verruga vulgar, verrugas plantares, verrugas palmares, verrugas periungueales, verrugas planas, verrugas en mosaico, verrugas genitales, verrugas venéreas (condilomas acuminados) y verrugas de carnicero, y en la que dicho al menos un compuesto que contiene teluro es seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto que tiene la Fórmula general I:



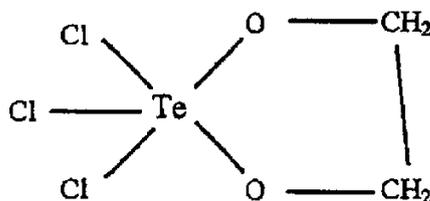
Fórmula I

15 en la que X es un átomo de halógeno, Y es amonio o fosfonio y R es un hidrógeno o alquilo, un compuesto que tiene la Fórmula general II:



Fórmula II

y un compuesto que tiene la Fórmula general III:



Fórmula III

20 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso de la reivindicación 11, en la que dicho compuesto que contiene teluro es seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto que tiene dicha Fórmula general I y un compuesto que tiene dicha Fórmula general II.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 para el uso de la reivindicación 12, en la que X es cloro.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para el uso de la reivindicación 13, en la que Y es amonio.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, en la que dicho compuesto que contiene telurio tiene dicha Fórmula general III.
- 5 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, en la que R es metilo.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que está formulada para administración sistémica.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que está formulada para administración tópica.
- 10 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, en la que la concentración de dicho al menos un compuesto que contiene telurio varía entre un 0,009 por ciento en peso y un 55 por ciento en peso del peso total de la composición.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, en la que la concentración de dicho al menos un compuesto que contiene telurio varía entre un 4,5 por ciento en peso y un 27,5 por ciento en peso del peso total de la composición
- 15 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que además comprende al menos un principio activo adicional.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que además comprende al menos un principio activo adicional capaz de tratar dicha afección de la piel o de las membranas mucosas causada por el VPH.
- 20 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que tiene un pH que varía de 4 a 7.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso de la reivindicación 11, que es envasada en un material de envasado e identificada por impresión, en o sobre dicho material de envasado, para su uso en el tratamiento de dicha afección de la piel o de las membranas mucosas.
- 25

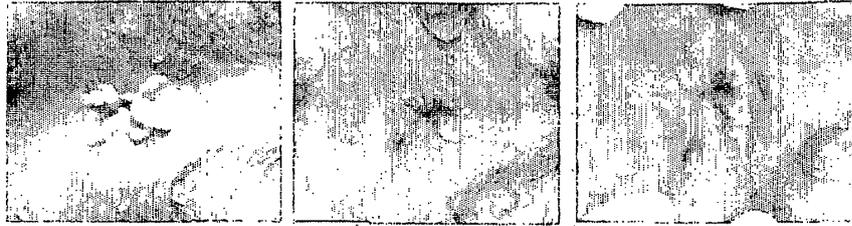


FIG. 1

FIG. 2

FIG. 3

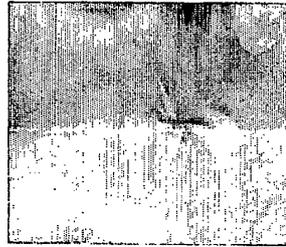


FIG. 4

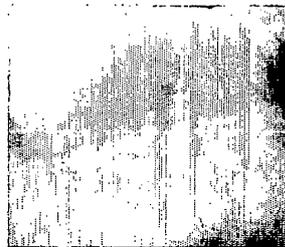


FIG. 5

Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9



Figura 10

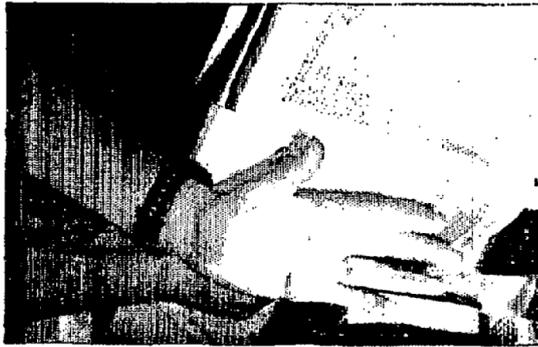


Figura 11



Figura 12a

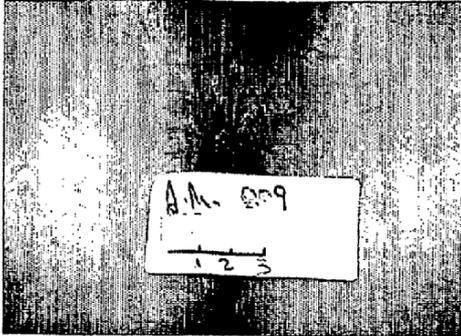


Figura 12b

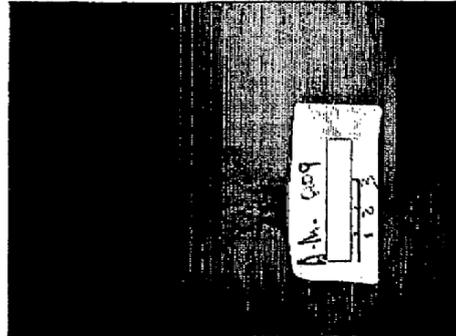


Figura 12c

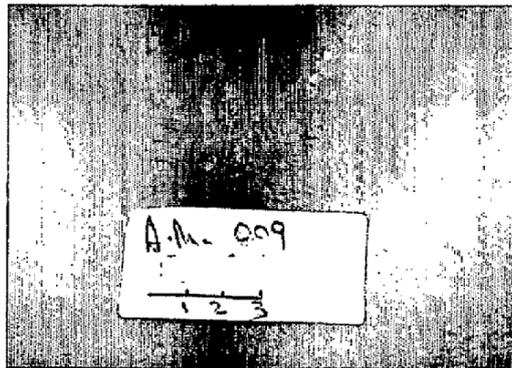


Figura 13a

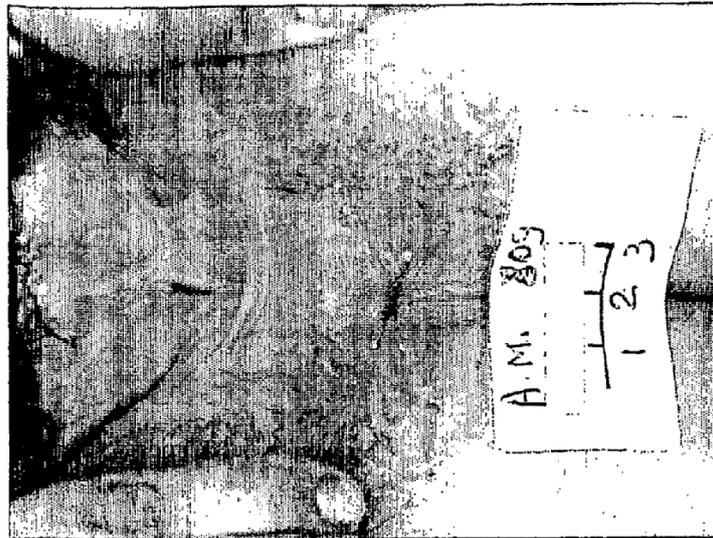


Figura 13b

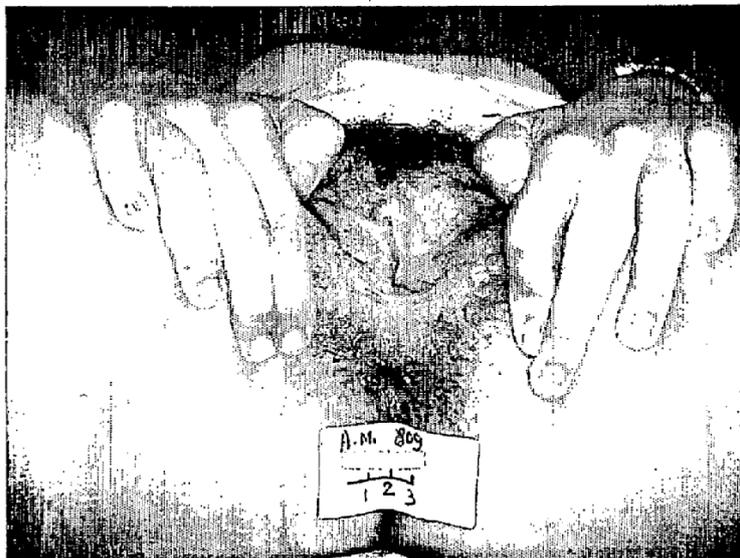


Figura 14a



Figura 14b

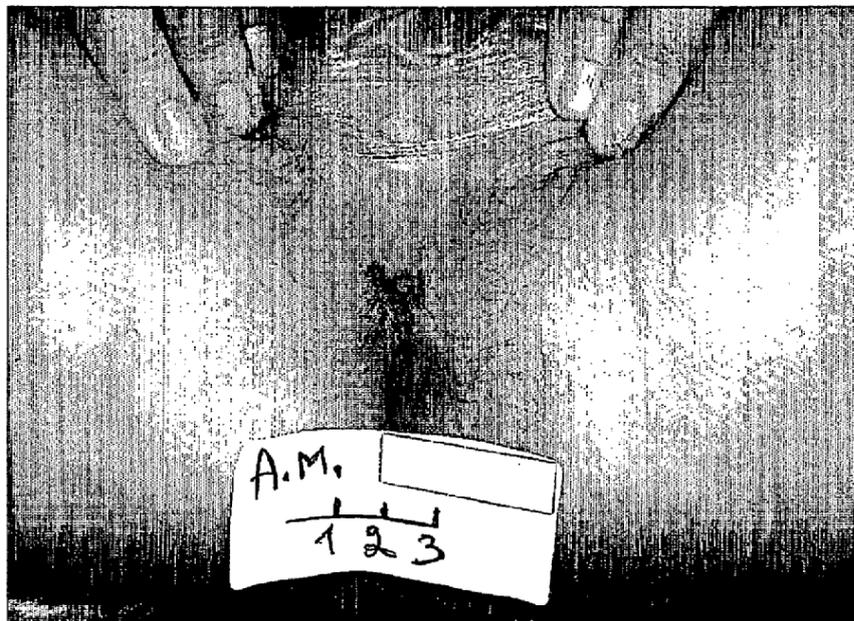


Figura 15a

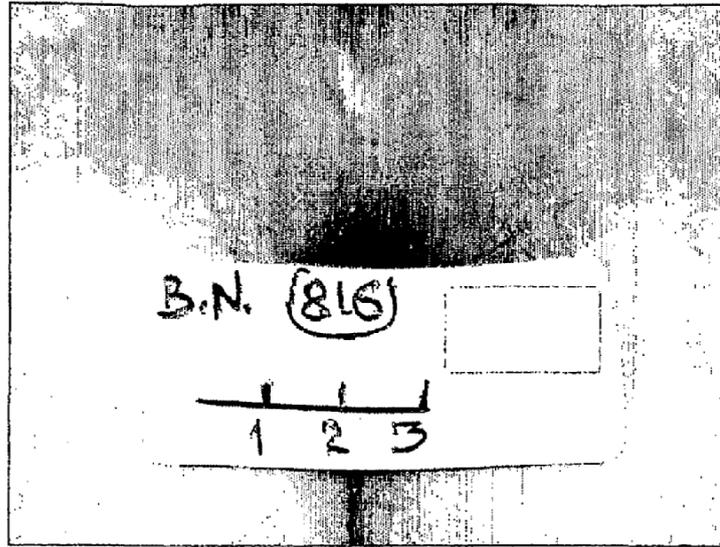


Figura 15b

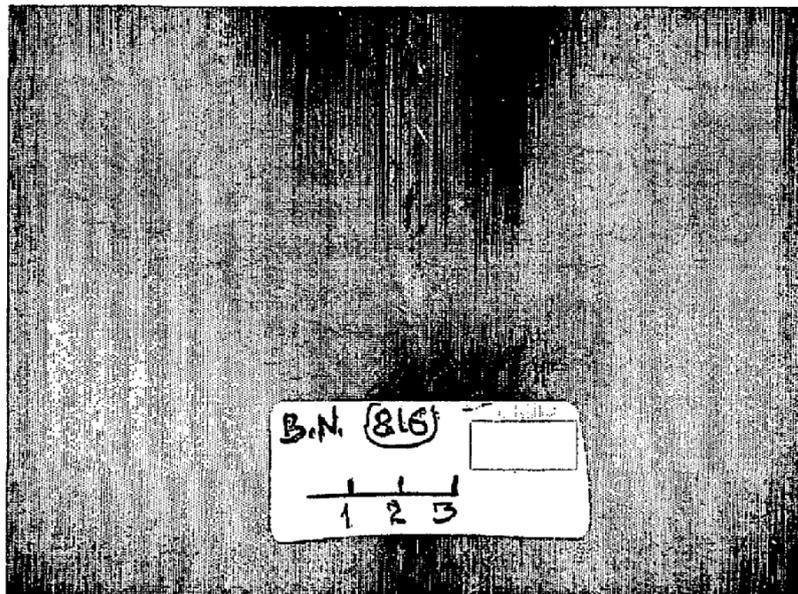


Figura 16a

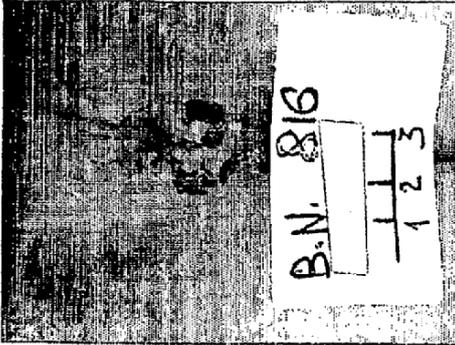


Figura 16b

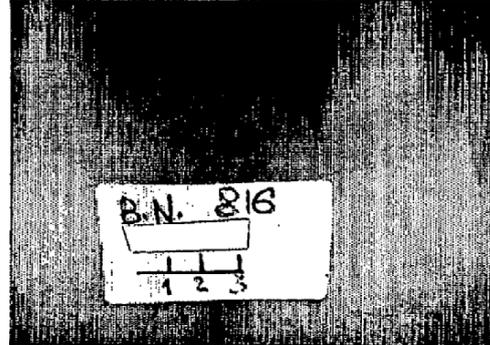


Figura 16c

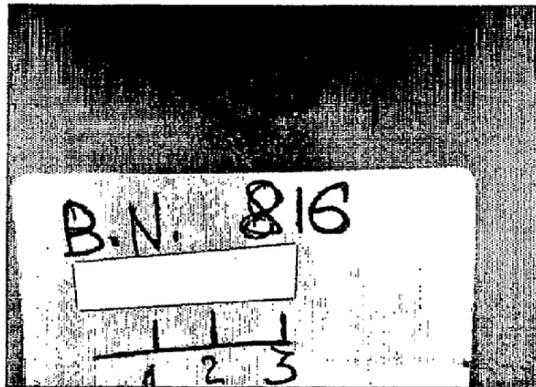


Figura 17



Figura 18

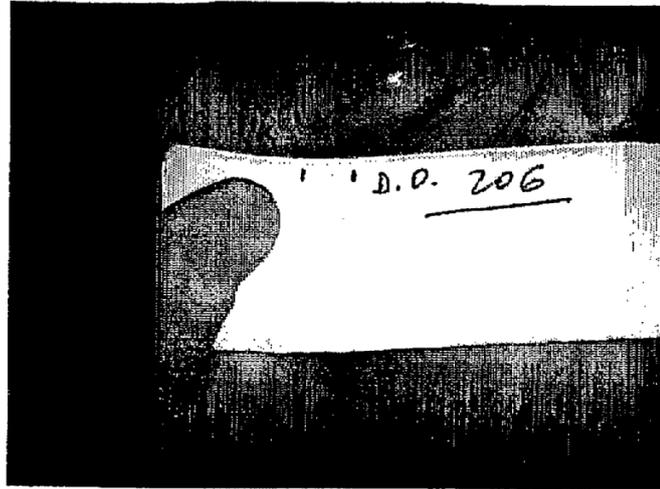


Figura 19

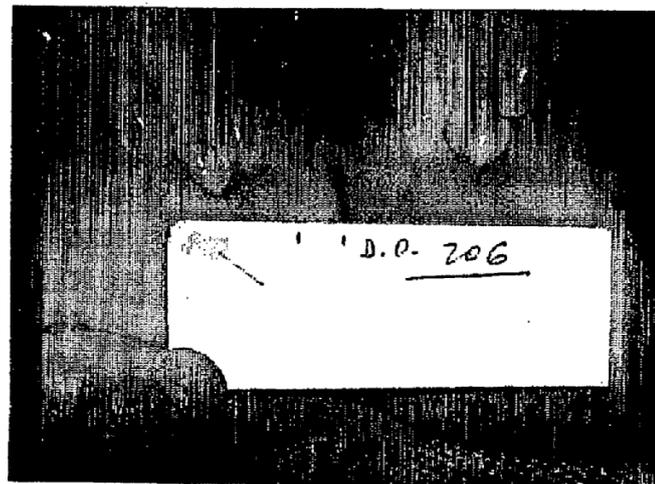


Figura 20



Figura 21

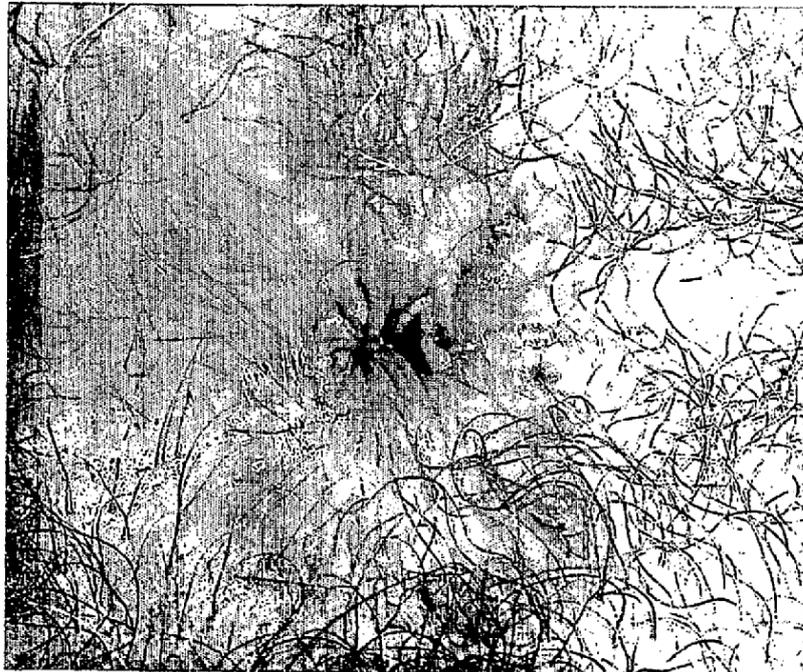


Figura 22

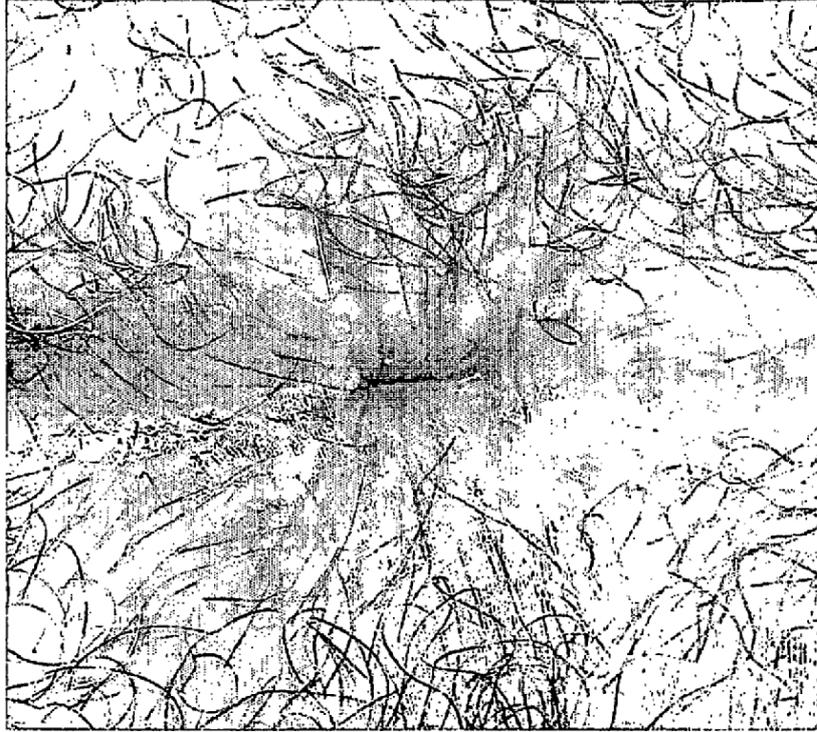


Figura 23

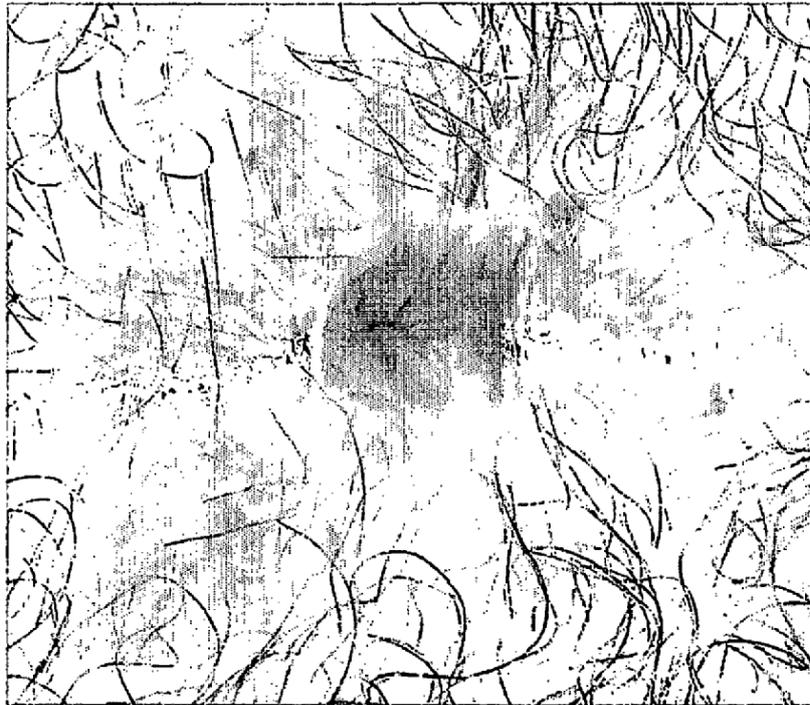


Figura 24a

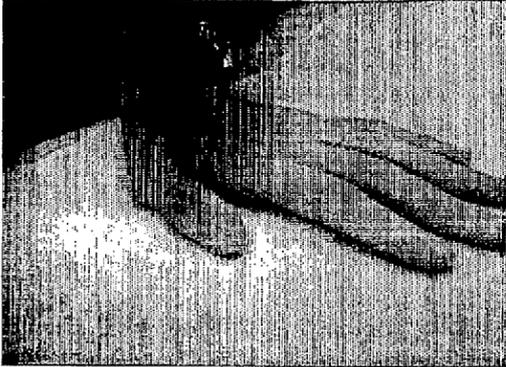


Figura 24b

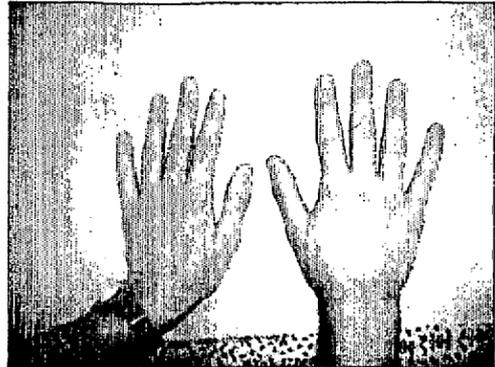


Figura 25a

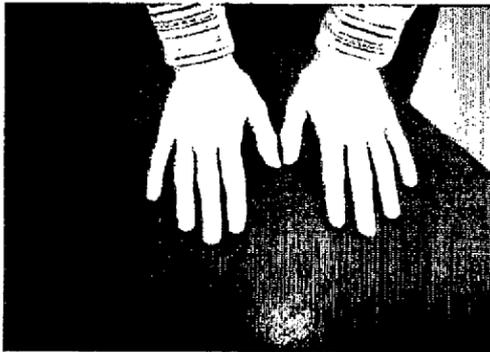


Figura 25b

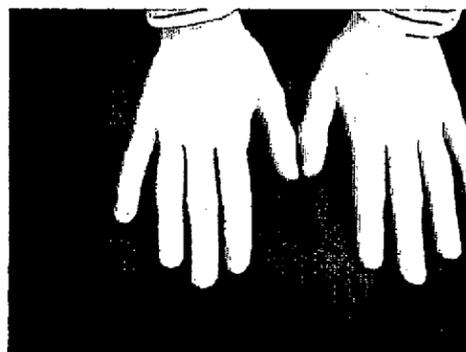


Figura 26a

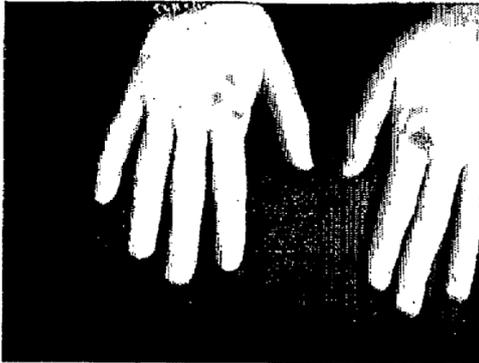


Figura 26b



Figura 27a

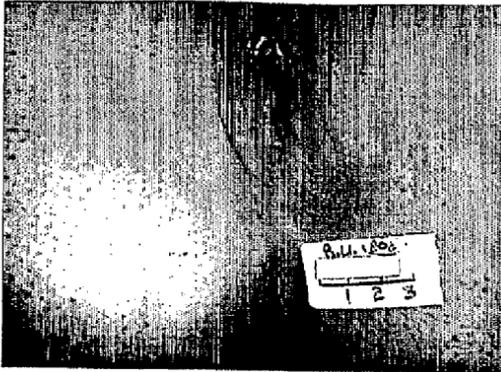


Figura 27b

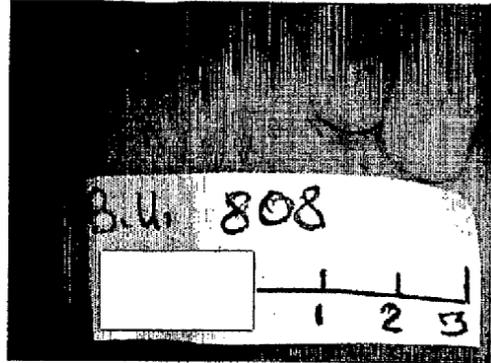


Figura 27c

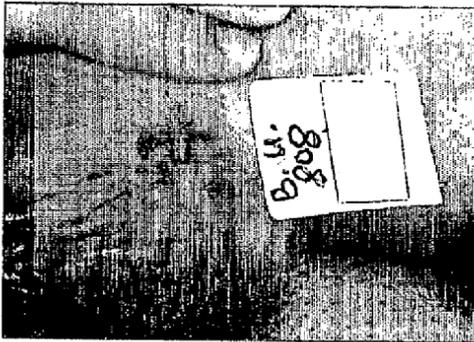


Figura 27d

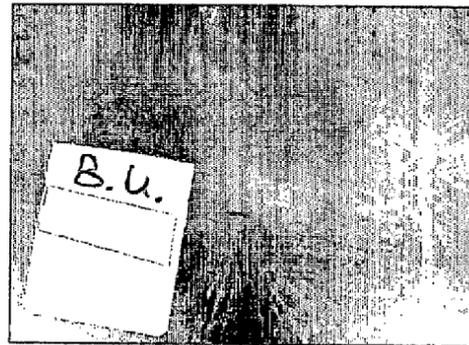


Figura 28a

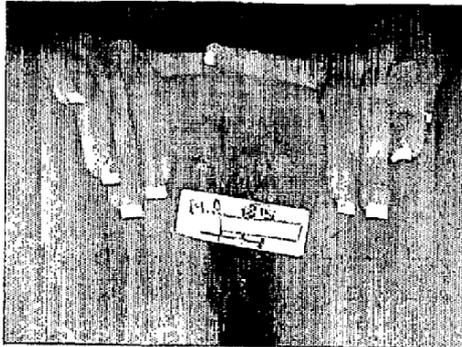


Figura 28b



Figura 28c

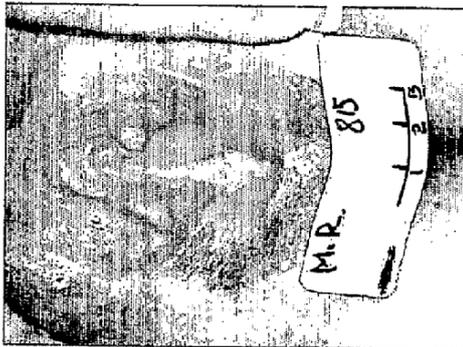


Figura 28d



Figura 29a

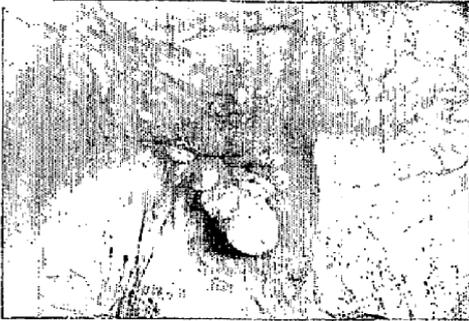


Figura 29b

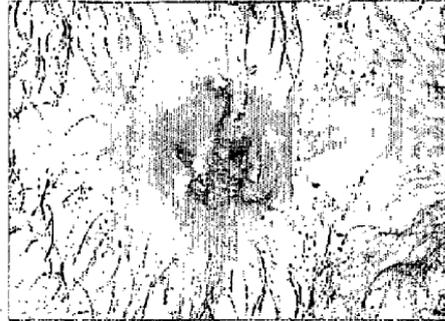


Figura 29c

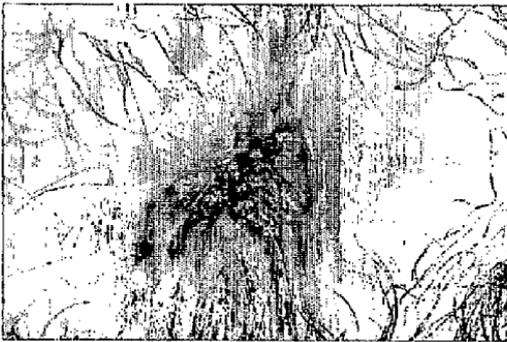
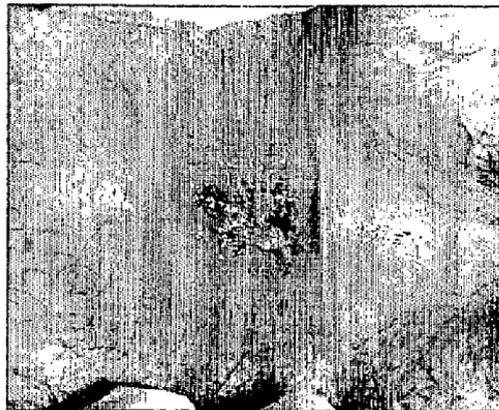


Figura 29d



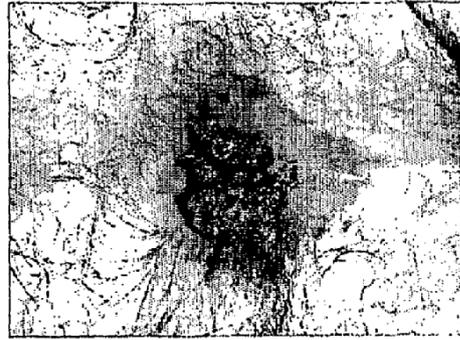
Figura 29e



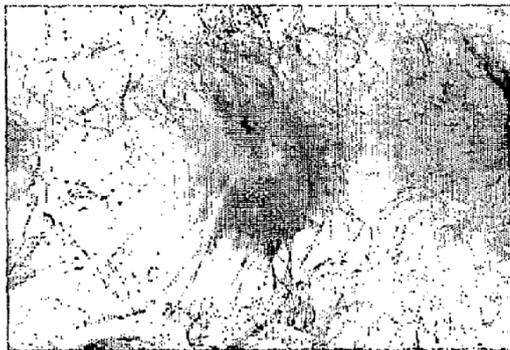
**Figura 30a**



**Figura 30b**



**Figura 30c**



**Figura 30d**

