

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 08733422 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2152261**

54 Título: **Tratamiento de lesiones inducidas por virus**

30 Prioridad:

30.04.2007 AU 2007902266 P

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

18.03.2016

73 Titular/es:

**LEO LABORATORIES LIMITED (100.0%)
285 Cashel Road, Crumlin
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**OGBOURNE, STEVEN MARTIN;
SUHRBIER, ANDREAS y
AYLWARD, JAMES HARRISON**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 564 173 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

Tratamiento de lesiones inducidas por virus

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de lesiones cutáneas que contienen células infectadas por un virus, así como a composiciones para el tratamiento de tales lesiones. Más específicamente, la invención se refiere al uso de 3-angelato de ingenol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de lesiones causadas por infección con un virus de papiloma, tal como un virus de papiloma de mamífero, en particular virus de papiloma humano.

Antecedentes de la invención

10 La referencia en esta especificación a cualquier publicación previa (o información derivada de esta), o a cualquier asunto que se ha conocido, no es y no debe tomarse como un reconocimiento o una admisión o cualquier forma de sugerencia de que la publicación previa (o información derivada de la misma) o el asunto conocido formen parte del conocimiento general común en el campo del proyecto al cual esta especificación se refiere.

15 Las verrugas son excrecencias cutáneas circunscritas o lesiones de la piel o mucosa que tienen una superficie papiliferosa o pueden ser redondas, planas, suaves, duras, acuminadas o filiformes. Son de una ocurrencia extremadamente común y la mayoría de las personas las experimentan en una forma o en otra en alguna etapa de sus vidas. Son causadas por infección de células epiteliales (células que forman las capas externas de la piel o que recubren las cavidades del cuerpo) con un virus papiloma, y en humanos con el virus del papiloma humano (HPV). La replicación viral ocurre en un epitelio completamente diferenciado y la proliferación resultante da lugar a una pápula o placa clínicamente evidente. Cualquier superficie epitelial puede ser afectada. La infección es por contacto con un individuo infectado o un objeto tocado por un individuo infectado, y los baños y las piscinas son zonas infecciosas frecuentes. Un individuo infectado puede propagar verrugas a áreas no infectadas del cuerpo al rascar o frotar las verrugas existentes y luego tocando otras áreas de piel o mucosa (auto inoculación). El virus entra a la piel o la membrana mucosa por cortes, abrasiones u otras alteraciones en la superficie. En la piel el virus se replica primordialmente en las capas superiores de la epidermis en células diferenciadas. Siguiendo un período de latencia de 20 varios meses, y menos comúnmente varios años, aparecen protuberancias minúsculas en el área afectada. En la piel estas son lesiones hiperqueratóticas. Las protuberancias crecen lentamente y en la forma más común dan lugar a estructuras grises, ásperas y redondas, aunque también se presentan otras variedades distinguidas por forma y color.

30 Las verrugas pueden aparecer en diversos sitios en el cuerpo, más comúnmente sobre la piel, los genitales y en la boca y su aparición clínica depende en cierta medida del tipo de virus involucrado y del sitio anatómico. En humanos, las verrugas comunes (verruca vulgaris) son pápulas o nódulos hiperqueratóticos, exofíticos y con forma de domo, localizados más comúnmente en los dedos, manos, rodillas, hombros u otros sitios de trauma. Su superficie es generalmente áspera y comúnmente fisurada o escamosa. De modo menos frecuente pueden tener una estructura más compleja, ramificada o con forma de coliflor. Dos o más pápulas que estén cerca algunas veces se fusionan. Las verrugas planas o lisas (también conocidas como verrugas juveniles; *verruca plana juvenilis*) son pápulas planas coronadas, con un mínimo de escamas y solamente una pequeña elevación (generalmente de 2 a 4 mm en diámetro). Las verrugas planas son más suaves y menos elevadas que las verrugas comunes. Tienden a ser múltiples y abundantes y algunas veces forman grupos grandes de lesiones que se fusionan. La mirmecia son verrugas grandes con una excavación profunda. Tienden a provocar más inflamación y dolor que otras variedades de verrugas. En la superficie son generalmente redondas y con forma de domo. Ocurren principalmente en las plantas de los pies, las palmas, alrededor o debajo de las uñas o menos comúnmente en la cara o en otras partes. Las verrugas mirmecia se caracterizan según la histología por una abundancia de inclusiones eosinofílicas. Las verrugas de las plantas de los pies (verruca plantaris) pueden ser dolorosas debido a sus pápulas callosas, endofíticas que tienen lados ascendentes, profundamente penetrantes y una depresión central. Numerosas verrugas fusionadas en la superficie de las plantas de los pies formarán un patrón similar a una baldosa que se conoce como verrugas mosaicos. Las verrugas filiformes se ven con la mayor frecuencia sobre la cara con proyecciones características con forma de hoja de helecho que exhiben una proliferación rápida. Las verrugas periunguales se presentan en cualquier sitio a lo largo de los márgenes de la uña y pueden conducir a continuación a una onicodistrofia del daño a la matriz de la uña y onicólisis de las verrugas de la cama de la uña. Las verrugas de carnicer generalmente recuerdan las verrugas comunes pero con una mayor tendencia a formar estructuras complejas ramificadas y con forma de coliflor. Son particularmente comunes alrededor de las uñas. Las verrugas anogenitales (acuminadas venéreas o condiloma) se presentan en el perineo y en los genitales o en el tracto genital. Las verrugas del tracto genital presentan un riesgo serio a la salud de las mujeres y se asocian con adeno-carcinomas de la cerviz y carcinomas espinocelulares escamosos. Las verrugas orales son pequeñas pápulas rosadas o blancas en la mucosa oral (M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293).

55 Han sido caracterizados más de 80 tipos diferentes de HPV, con varios otros reportados. Las infecciones más comunes en las manos y los pies (verruca vulgaris) son causadas comúnmente por los tipos 1, 2, 3, 4, 7, 26, 27, 29 y 57. Las verrugas planas o lisas son distintas de las verrugas comunes y generalmente son causadas por los tipos 3, 10, 28 o posiblemente 41. Las verrugas de las plantas de los pies se asocian generalmente con los tipos 1, 2, y 4. Las verrugas mirmecia son causadas principalmente por el tipo 1 y menos comúnmente por los tipos 2, 3, 4, 27, 29, y 57. Los tipos 6

y 11 están asociados con verrugas anogenitales de bajo riesgo y los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58, 59 y 66 están asociados comúnmente con adeno-carcinomas de la cerviz y espinocelulares escamosos.

5 Las verrugas causadas por infección con virus de papiloma no están limitadas a los humanos. El virus de papiloma bovino (BPV) es un grupo de virus que prevalecen en gran medida en el ganado causando verrugas de la piel y el tracto alimentario así como en las ubres y las tetillas. Las verrugas causadas por BPV -1, 2 y 5 generalmente tienen una
 10 apariencia nodular, con verrugas causadas por BPV-3, 4 y 6 que generalmente tienen una apariencia con forma de coliflor, se presentan de manera más común en la cabeza, el cuello y los hombros. Aunque son generalmente inocuas, son anti-estéticas en animales de exhibición y las verrugas grandes pueden sangrar, lo cual conduce potencialmente a infecciones secundarias. Las verrugas coloradas de la tetilla pueden causar mastitis e interfieren con la lactancia y el ordeño. Es común la transmisión entre animales a través de vallas o cercas o cabestros, por ejemplo, y las verrugas en las tetillas de vacas lactantes se transmiten fácilmente a los terneros por medio de abrasiones. De manera similar, el virus de papiloma equino (EPV) causa crecimientos con forma de coliflor que se encuentran usualmente alrededor del hocico, los labios, las fosas nasales, los ojos y, ocasionalmente, las patas se presenta una infección cruzada fácilmente mediante la cercas, los cabestros y los baldes de alimentación. La infección por el virus del papiloma canino oral (COPV) causa crecimientos con forma de coliflor alrededor de los labios y el hocico de animales jóvenes y en raras ocasiones ha conducido a malignidad. Como resultado también pueden presentarse las infecciones bacterianas secundarias. Las verrugas que aparecen a partir de infecciones con virus del papiloma han sido observadas para muchos otros animales.

20 En la actualidad no hay cura para una infección con el virus del papiloma y la terapia apunta a reducir o eliminar síntomas. Las verrugas no genitales en personas o animales de otra manera saludables son generalmente inocuas y usualmente se resuelven espontáneamente (dentro de meses o años) debido a la inmunidad natural. Dicho lo anterior, algunas verrugas virales persisten por muchos años y pueden representar una fuente de más infección. Adicionalmente, mientras que son generalmente inocuas, las verrugas no genitales pueden considerarse cosméticamente indeseables dependiendo de su localización, (especialmente en cuando se encuentran ubicadas en la cara o las manos) o dolorosas
 25 (tal como en las plantas de los pies y cerca de las uñas). Sin embargo, las verrugas genitales pueden transmitirse sexualmente y, si se dejan sin tratamiento, pueden causar cáncer cervical en las mujeres. En animales, pueden interferir con el ordeño, la crianza, la comida, la colocación de arnés y otras actividades.

30 Los tratamientos actuales para las verrugas varían dependiendo de cualquier cantidad de factores que incluyen el tamaño, la cantidad de la naturaleza de las verrugas involucradas, la localización anatómica y la salud y edad del paciente. Los tratamientos incluyen: terapia de cinta adhesiva oclusiva, curetaje, o legrado quirúrgico, o cauterización quirúrgica, crioterapia, terapia química tales como aplicación tópica de cantaridina, ácido salicílico, glutaraldehído, formaldehído, ácido fórmico o nitrato de plata, e inmunoterapia ((M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293 y Gibbs, S. y Harvey, 1., Topical Treatments for cutaneous warts (Tratamientos tópicos para verrugas cutáneas) (revisión), The Cochrane Library, 2006, número 3). Sin embargo, ninguna terapia es completamente efectiva en todos los pacientes.

40 El 3-angelato de ingenol (PEP005, ingenol mebutato) es un éster diterpeno de la familia de ingenol que se aísla a partir de diversas especies de Euphorbia, particularmente de Euphorbia peplus, cuya savia ha sido usada para tratar condiciones de la piel, incluyendo verrugas, queratosis actínica y ciertos cánceres, en medicina tradicional [P. Hampson et. al., Drugs of the Future, (2005), 30 (10), 1003-1005]. 3-angelato de ingenol es un activador de cinasa de proteína C que ha sido lanzada para el tratamiento de queratosis actínica. El compuesto también está en ensayos de fase II para cáncer de piel no melanoma [Ogbourne, S. M.; Anti-cancer Drugs, (2007), 18,357-62].

Descripción breve de la invención

45 Dada la ocurrencia frecuente de verrugas y sus posibles riesgos a la salud o efectos cosméticos negativos, se mantiene una necesidad, por lo tanto, de nuevos tratamientos alternativos para las verrugas. La presente invención se declara con base en el descubrimiento de que 3-angelato de ingenol puede reducir, retardar, resolver, despejar o eliminar lesiones cutáneas o pápulas causadas por una infección con virus de papiloma.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, por lo tanto, 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una lesión cutánea en un sujeto, en cuyo caso dicha lesión es causada por un virus de papiloma.

50 El virus puede ser un virus de papiloma mamífero. El virus puede ser HPV o no-HPV. El sujeto puede ser humano o no humano (por ejemplo, un mamífero no humano).

En ciertas modalidades de la invención el virus es HPV. En otras modalidades de la misma, el sujeto es un sujeto humano.

55 En otras modalidades el virus se selecciona de aquellos que causan lesiones no genitales, que incluyen HPV 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 49, 50, 57, 63 y 65.

En otras modalidades, el virus se selecciona de aquellos que causan lesiones genitales, que incluyen HPV 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 y 54.

Ejemplos de lesiones contempladas por la invención incluyen: verrugas comunes (verruca vulgaris), verrugas planas o lisas, mirmecia, verrugas de plantas de pies, verrugas de carnicero, verrugas mosaico, verrugas filiformes.

- 5 En otras modalidades de la invención, el virus es un virus de papiloma mamífero, no humano, tal como BPV, EPV, CRPV o COPV.

- 10 En otros aspectos, la invención también proporciona 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de lesiones cutáneas causadas por un virus y el uso de 3-angelato de ingenol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento del mismo, así como también composiciones y agentes que contienen compuestos de ingenol conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

- 15 Las formas singulares “un” y “el” incluyen aspectos plurales a menos que el contexto dicte claramente algo distinto. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un ingenano sustituido con angelolo” o “un angelato de ingenol” incluye un compuesto sencillo así como también dos o más compuestos, según se considere apropiado.

A lo largo de esta especificación y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto exija algo diferente, se entenderá que la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” implica la inclusión de un número entero declarado o una fracción o grupo de números enteros pero no la exclusión de cualquier otro número entero o fracción o grupo de números enteros.

- 20 Tal como se usa en la presente, “cutáneo” se refiere a las capas epiteliales de las células de la piel o de las cavidades del cuerpo. Por lo tanto, una lesión cutánea incluye lesiones localizadas en la piel externa (epidermis), así como también revestimientos con mucosa tales como en las cavidades corporales (boca y tracto genital) y perineo y genitales.

- 25 Algunas modalidades particulares pero no limitantes de la presente invención contemplan lesiones causadas por uno o más de los tipos de HPV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 57, 63 y 65.

Las lesiones causadas por virus de papiloma no humano, por ejemplo virus de papiloma canino, bovino, equino, felino, de ciervo, de conejo y aviar se contemplan por otras modalidades de la invención.

- 30 Ejemplos de lesiones cutáneas y de sus tipos de HPV asociados comúnmente, contemplados por la presente invención, se presentan más abajo en la tabla 1, aunque se entenderá que un tipo de virus puede ser responsable de diferentes tipos de lesiones o verrugas y más de un tipo de HPV puede ser responsable de un tipo de lesión o de verrugas.

Tabla 1: Lesiones y sub tipos de HPV asociados comúnmente

Enfermedad Cutánea No genital	Tipo de HPV
Verrugas comunes (verruca vulgaris)	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Verrugas de la planta del pie (mirmecia)	1, 2, 4, 63
Verrugas planas (verrucae plana)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Verrugas de carnicero	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Verrugas de mosaico	2, 27, 57
Epidermodysplasia verruciformis (benigna)	
Epidermodysplasia Verruciformis	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Epidermodysplasia verruciformis (benigna)	
Epidermodysplasia Verruciformis	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
Lesiones de la piel sin verruga	37, 38 ,
Enfermedad Mucosa No genital	Tipo de HPV
Papilomatosis respiratoria	
Papilomatosis respiratoria recurrente	6, 11
Papiloma laríngeo	6, 11, 30
Papiloma de seno maxilar	57
Papiloma conjuntival .	6, 11
Enfermedad anogenital	Tipo de HPV
Acuminado de condilomata	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Condolimata gigante (tumores Buschke-Lowenstein)	6, 11.
Acuminata de Condilomata Gigante de Buschke y	

Enfermedad Cutánea No genital	Tipo de HPV
Lowenstein	

Los ejemplos particulares de lesiones causados por HPV contempladas por la presente invención son no cancerosas e incluyen: verrugas comunes (*verruca vulgaris*), verrugas planas o lisas, mirmecia, verrugas de las plantas de los pies, verrugas de carnicero (comúnmente asociadas con aquellos que regularmente manejan carne cruda, pescado o aves de corral), verrugas mosaico, verrugas filiformes, verrugas periunguales, verrugas anogenitales (acuminadas venereas o condilomas), verrugas orales, verrugas seniles, verrugas de digitado y verrugas de las palmas de las manos. En determinadas otras modalidades, las verrugas son verrugas comunes.

En humanos, en algunas modalidades, la lesión puede estar localizada en cualquier parte del cuerpo, distinta de la región anogenital, por ejemplo la cara, las manos, los pies, los codos o las rodillas. En otras modalidades, la lesión puede localizarse en la región anogenital, por ejemplo el pene, la vulva o el ano. En animales la lesión puede localizarse en la cabeza (por ejemplo el hocico, la boca, la nariz, los labios), el cuerpo (por ejemplo las patas, la espalda, el cuello, los hombros) o en el área anogenital.

La referencia a un "ingenol" incluye compuestos que tienen el esqueleto de ingenano de C3, C4, C5-trioxi trans-biciclo[4.4.1]-undecano. Tales compuestos se reportan y se conocen de manera extensa en la literatura y pueden aislarse a partir de plantas tales como de una especie de la familia Euphorbiaceae o pueden sintetizarse completamente o parcialmente (véase por ejemplo Winkler et al, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124,9726 y Tanino et al, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 1498-20 1500). 3-Angelato de ingenol sintéticamente preparado puede incluir estereoisómeros de 3-angelato de ingenol de existencia natural. Por lo tanto, los racematos y las mezclas estereoisoméricas también se contemplan en la presente. 3-Angelato de ingenol se encuentra por lo general en extractos de las plantas Euphorbiaceae. Un extracto puede comprender, por lo tanto, savia o un material líquido o semilíquido exudado de, o presente en hojas, tallos, flores, semillas, corteza o entre la corteza y el tallo. De manera más preferible, el extracto es de la savia. Además, el extracto puede comprender material líquido o semilíquido localizado en fracciones extraídas de la savia, las hojas, los tallos, las flores, la corteza o de otro material vegetal de la planta Euphorbiaceae. Por ejemplo, el material vegetal puede someterse a manipulación física para reventar las fibras vegetales y el material de matriz extracelular y el tejido interno e intermedio extraídos a un solvente que incluye un ambiente acuoso. Todas estas fuentes del compuesto están comprendidas por la presente invención, lo que incluye el 3-angelato de ingenol obtenido por rutas químicamente sintéticas.

La referencia en la presente a un miembro de la familia Euphorbiaceae incluye una referencia a especies de los géneros *Acalypha*, *Acidoton*, *Actinostemon*, *Adelia*, *Adenocline*, *Adenocrepis*, *Adenophaedra*, *Adisca*, *Agrostistachys*, *Alchornea*, *Alchomeopsis*, *Alcinaeanthus*, *Alcoceria*, *Aleurites*, *Amanoa*, *Andrachne*, *Angostyles*, *Anisophyllum*, *Antidesma*, *Aphora*, *Aporosa*, *Aporosella*, *Argythamnia*, *Astrococcus*, *Astrogyne*, *Baccanrea*, *Baliospermum*, *Bernardia*, *Beyeriopsis*, *Bischofia*, *Blachia*, *Blumeodondron*, *Bonania*, *Bradlea*, *Breynia*, *Breyniopsis*, *Briedelia*, *Burraevia*, *Caperonia*, *Caryodendron*, *Celianella*, *Cephalocroton*, *Chaenotheca*, *Chaetocarpus*, *Chamaesyce*, *Cheilosa*, *Chiroptalum*, *Choriophyllum*, *Cicca*, *Chaoxylon*, *Cleidon*, *Cleistanthus*, *Cluytia*, *Cnesmone*, *Cnidoscopus*, *Coccoceras*, *Codiaeum*, *Coelodiscus*, *Conami*, *Conceveiba*, *Conceveibastrum*, *Conceveibum*, *Corythea*, *Croizatia*, *Croton*, *Crotonopsis*, *Crozophora*, *Cubanthus*, *Cunuria*, *Dactylostemon*, *Dalechampia*, *Dendrocousinsia*, *Diaspersus*, *Didymocistus*, *Dimorphocalyx*, *Discocarpus*, *Ditaxis*, *Dodecastigma*, *Drypetes*, *Dysopsis*, *Elateriospermum*, *Endadenium*, *Endospermum*, *Erismanthus*, *Erythrocarpus*, *Erythrochilus*, *Eumecanthus*, *Euphorbia*, *Euphorbiadendron*, *Excoecaria*, *Flueggea*, *Calearia*, *Garcia*, *Gavarretia*, *Gelonium*, *Giara*, *Givotia*, *Glochidion*, *Clochidionopsis*, *Glycydendron*, *Gymnanthes*, *Gymnosparia*, *Haematospennum*, *Hendecandra*, *Hevea*, *Hieronima*, *Hieronyma*, *Hippocrepandra*, *Homalanthus*, *Hymenocardia*, *Janipha*, *Jatropha*, *Julocroton*, *Lasiocroton*, *Leiocarpus*, *Leonardia*, *Lepidanthus*, *Leucocroton*, *Mabea*, *Macaranga*, *Mallotus*, *Manihot*, *Mappa*, *Maprounea*, *Melanthesa*, *Mercurialis*, *Mettenia*, *Micrandra*, *Microdesmis*, *Microelus*, *Microstachy*, *Maocroton*, *Monadenium*, *Mozinna*, *Neoscortechinia*, *Omalanthus*, *Omphalea*, *Ophellantha*, *Orbicularia*, *Ostodes*, *Oxydectes*, *Palenga*, *Pantadenia*, *Paradrypetes*, *Pausandra*, *Pedilanthus*, *Pera*, *Peridium*, *Petalostigma*, *Phyllanthus*, *Picrodendro*, *Pierardia*, *Pilinophytum*, *Pimeleodendron*, *Piranhea*, *Platygyne*, *Plukenetia*, *Podocalyx*, *Poinsettia*, *Poraresia*, *Prosartema*, *Pseudanthus*, *Pycnocoma*, *Quadrasia*, *Reverchonia*, *Richeria*, *Richeriella*, *Ricinella*, *Ricinocarpus*, *Rottlera*, *Sagotia*, *Sanwithia*, *Sapium*, *Savia*, *Sclerocroton*, *Sebastiana*, *Securinega*, *Sen efe Idera*, *Senefilderopsis*, *Serophyton*, *Siphonia*, *Spathiostemon*, *Spixia*, *Stillingia*, *Strophoblachia*, *Synadenium*, *Tetracoccus*, *Tetraplandra*, *Tetrorchidium*, *Thyrsanthera*, *Tithymalus*, *Trageia*, *Trewia*, *Trigonostemon*, *Tyria* y *Xylophylla*.

Un género preferido y particularmente adecuado para la práctica de la presente invención es el género *Euphorbia*. Las especies particularmente útiles de este género incluyen *Euphorbia aaronrossii*, *Euphorbia abbreviata*, *Euphorbia acuta*, *Euphorbia alatocaulis*, *Euphorbia albicaulis*, *Euphorbia algomarginata*, *Euphorbia alicaeae*, *Euphorbia alta*, *Euphorbia anacampseros*, *Euphorbia andromedae*, *Euphorbia angusta*, *Euphorbia anthonyi*, *Euphorbia antiguensis*, *Euphorbia apocynifolia*, *Euphorbia arabica*, *Euphorbia ariensis*, *Euphorbia arizonica*, *Euphorbia arkansana*, *Euphorbia arteagae*, *Euphorbia arundelana*, *Euphorbia astroites*, *Euphorbia atrococca*, *Euphorbia baselicis*, *Euphorbia batabanensis*, *Euphorbia bergeri*, *Euphorbia bennudiana*, *Euphorbia bicolor*, *Euphorbia biformis*, *Euphorbia bifurcata*, *Euphorbia bilobata*, *Euphorbia biramensis*, *Euphorbia biuncialis*, *Euphorbia blepharostipula*, *Euphorbia blodgetti*, *Euphorbia boerhaavioides*, *Euphorbia boliviana*, *Euphorbia bracei*, *Euphorbia brachiata*, *Euphorbia brachycera*, *Euphorbia*

brandegeae, *Euphorbia brittonii*, *Euphorbia caesia*, *Euphorbia calcicola*, *Euphorbia campestris*, *Euphorbia candelabrum*,
Euphorbia capitellata, *Euphorbia carmenensis*, *Euphorbia carunculata*, *Euphorbia cayensis*, *Euphorbia celastroides*,
Euphorbia chalicophila, *Euphorbia chamaerhodos*, *Euphorbia chamaesula*, *Euphorbia chiapensis*, *Euphorbia*
5 *chiogenoides*, *Euphorbia cinerascens*, *Euphorbia clarionensis*, *Euphorbia colimae*, *Euphorbia colorata*, *Euphorbia*
commutata, *Euphorbia consoquitlae*, *Euphorbia convolvuloides*, *Euphorbia corallifera*, *Euphorbia creberrima*, *Euphorbia*
crenulata, *Euphorbia cubensis*, *Euphorbia cuspidata*, *Euphorbia cymbiformis*, *Euphorbia darlingtonii*, *Euphorbia*
defoliata, *Euphorbia degeneri*, *Euphorbia deltoidea*, *Euphorbia dentata*, *Euphorbia depressa*, *Euphorbia dictyosperma*,
Euphorbia dictyosperma, *Euphorbia dioeca*, *Euphorbia discoidalis*, *Euphorbia dorsiventralis*, *Euphorbia drumondii*,
10 *Euphorbia duclouxii*, *Euphorbia dussii*, *Euphorbia eanophylla*, *Euphorbia eggertii*, *Euphorbia eglandulosa*, *Euphorbia*
elata, *Euphorbia enalla*, *Euphorbia eriogonoides*, *Euphorbia eriophylla*, *Euphorbia esculaeformis*, *Euphorbia*
espirituensis, *Euphorbia esula*, *Euphorbia excisa*, *Euphorbia exclusiva*, *Euphorbia exstipitata*, *Euphorbia exstipulata*,
Euphorbia fendleri, *Euphorbia filicaulis*, *Euphorbia filiformis*, *Euphorbia florida*, *Euphorbia fruticulosa*, *Euphorbia garber*,
Euphorbia gaumerii, *Euphorbia gerardiana*, *Euphorbia geyeri*, *Euphorbia glyptosperma*, *Euphorbia gorgonis*, *Euphorbia*
15 *gracilior*, *Euphorbia gracillima*, *Euphorbia gradyi*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia grisea*,
Euphorbia guadalajarana, *Euphorbia guanarensis*, *Euphorbia gymnadenia*, *Euphorbia haematantha*, *Euphorbia*
hedyotoides, *Euphorbia heldrichii*, *Euphorbia helenae*, *Euphorbia hellen*, *Euphorbia helwigii*, *Euphorbia henricksonii*,
Euphorbia heterophylla, *Euphorbia hexagona*, *Euphorbia hexagonoides*, *Euphorbia hinkleyorum*, *Euphorbia hintonii*,
Euphorbia hirtula, *Euphorbia hirta*, *Euphorbia hooveri*, *Euphorbia humistrata*, *Euphorbia hypericifolia*, *Euphorbia*
20 *inundata*, *Euphorbia involuta*, *Euphorbia jaliscensis*, *Euphorbia jejuna*, *Euphorbia johnstonii*, *Euphorbia juttiae*, *Euphorbia*
knuthii, *Euphorbia lasiocarpa*, *Euphorbia lata*, *Euphorbia latazi*, *Euphorbia latericolor*, *Euphorbia laxiflora*, *Euphorbia*
lecheoides, *Euphorbia ledienii*, *Euphorbia leucophylla*, *Euphorbia lineata*, *Euphorbia linguiformis*, *Euphorbia*
longecornuta, *Euphorbia longepetiolata*, *Euphorbia longeramosa*, *Euphorbia longinsulicola*, *Euphorbia longipila*,
Euphorbia lupulina, *Euphorbia lurida*, *Euphorbia lycioides*, *Euphorbia macropodoides*, *macvaughiana*, *Euphorbia manca*,
Euphorbia mandoniana, *Euphorbia mangleti*, *Euphorbia mango*, *Euphorbia marylandica*, *Euphorbia mayana*, *Euphorbia*
25 *melanadenia*, *Euphorbia melanocarpa*, *Euphorbia meridensis*, *Euphorbia mertonii*, *Euphorbia mexiae*, *Euphorbia*
microcephala, *Euphorbia microclada*, *Euphorbia micromera*, *Euphorbia misella*, *Euphorbia missurica*, *Euphorbia*
montana, *Euphorbia montereyana*, *Euphorbia multicaulis*, *Euphorbia multiformis*, *Euphorbia multinodis*, *Euphorbia*
multisetata, *Euphorbia muscicola*, *Euphorbia neomexicana*, *Euphorbia nephradenia*, *Euphorbia niqueroana*, *Euphorbia*
oaxacana, *Euphorbia occidentalis*, *Euphorbia odontodenia*, *Euphorbia olivacea*, *Euphorbia olowaluana*, *Euphorbia*
30 *ophthalmica*, *Euphorbia ovata*, *Euphorbia pachypoda*, *Euphorbia pachyrhiza*, *Euphorbia padifolia*, *Euphorbia palmeri*,
Euphorbia paludicola, *Euphorbia parviflora*, *Euphorbia parishii*, *Euphorbia parryi*, *Euphorbia paxiana*, *Euphorbia*
pediculifera, *Euphorbia peplidion*, *Euphorbia peploides*, *Euphorbia peplus*, *Euphorbia pergamena*, *Euphorbia perlignea*,
Euphorbia petaloidea, *Euphorbia petaloidea*, *Euphorbia petrina*, *Euphorbia picachensis*, *Euphorbia pilosula*, *Euphorbia*
pilulifera, *Euphorbia pinariona*, *Euphorbia pinetorum*, *Euphorbia pionsperma*, *Euphorbia platysperma*, *Euphorbia*
35 *plicata*, *Euphorbia poeppigii*, *Euphorbia poliosperma*, *Euphorbia polycarpa*, *Euphorbia polycnemoides*, *Euphorbia*
polyphylla, *Euphorbia portoricensis*, *Euphorbia portulacoides*, *Euphorbia portulana*, *Euphorbia preslii*, *Euphorbia*
prostrata, *Euphorbia pteroneura*, *Euphorbia pycnanthemata*, *Euphorbia ramosa*, *Euphorbia rapulum*, *Euphorbia renyi*,
Euphorbia retroscabra, *Euphorbia revoluta*, *Euphorbia rivularis*, *Euphorbia robusta*, *Euphorbia romosa*, *Euphorbia*
rubida, *Euphorbia rubrospenna*, *Euphorbia rupicola*, *Euphorbia sanmartensis*, *Euphorbia saxatilis* M. Bieb., *Euphorbia*
40 *schizoloba*, *Euphorbia sclerocyathium*, *Euphorbia scopulorum*, *Euphorbia senilis*, *Euphorbia serpyllifolia*, *Euphorbia*
serrula, *Euphorbia setiloba* Engelm., *Euphorbia sonorae*, *Euphorbia soobyi*, *Euphorbia sparsiflora*, *Euphorbia*
sphaerospenna, *Euphorbia syphilitica*, *Euphorbia spruceana*, *Euphorbia subcoerulea*, *Euphorbia stellata*, *Euphorbia*
submammillaris, *Euphorbia subpeltata*, *Euphorbia subpubens*, *Euphorbia subrenifonne*, *Euphorbia subtrifoliata*,
Euphorbia succedanea, *Euphorbia tamaulipasana*, *Euphorbia telephioides*, *Euphorbia tenuissima*, *Euphorbia tetrapora*,
45 *Euphorbia tirucalli*, *Euphorbia tomentella*, *Euphorbia tomentosa*, *Euphorbia torralbasii*, *Euphorbia tovariensis*, *Euphorbia*
trachyspenna, *Euphorbia tricolor*, *Euphorbia troyana*, *Euphorbia tuerckheimii*, *Euphorbia turczaninowii*, *Euphorbia*
umbellulata, *Euphorbia undulata*, *Euphorbia vermifonnis*, *Euphorbia versicolor*, *Euphorbia villifera*, *Euphorbia violacea*,
Euphorbia whitei, *Euphorbia xanti* Engelm., *Euphorbia xylopoda* Greenm., *Euphorbia yayalesia* Urb., *Euphorbia*
yungasensis, *Euphorbia zeravschanica* and *Euphorbia zinniflora*.

50 Las especies particularmente preferida del género *Synadenium* incluyen *Synadenium grantii* y *Synadenium compactum*.

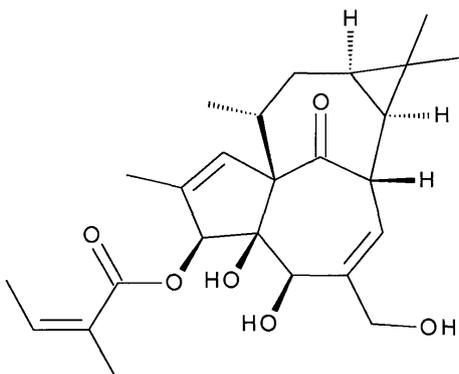
Las especies particularmente preferidas del género *Monadenium* incluyen *Monadenium lugardae* y *Monadenium guentheri*.

Una especie preferida del género *Endadenium* es *Endadenium gossweileni*.

55 *Euphorbia peplus* es particularmente útil en la práctica de la presente invención en términos de proporcionar una fuente de angelato de ingenols. La referencia en la presente "*Euphorbia peplus*" o su abreviatura "*E. peplus*" incluye diversas variedades, cepas, líneas, híbridos o derivados de esta planta así como también sus parientes botánicos y horticulturales. Además, la presente invención puede practicarse usando una planta entera de *Euphorbiaceae* o partes de la misma, incluida la savia o pueden utilizarse las semillas u otro material reproductivo. En términos generales, para las semillas del material reproductivo que se va a usar primero se requiere una plántula o una planta para propagarse.

La referencia en la presente a una planta *Euphorbiaceae*, a un especie de *Euphorbia* o *E. peplus* abarca además a las plantas genéticamente modificadas. Las plantas genéticamente modificadas incluyen plantas transgénicas o plantas en las cuales se ha retirado un rasgo, o donde una secuencia de gente endógena ácido desregulada, mutada o alterada de otra manera, incluyendo la alteración o introducción de material genético que exhibe un efecto regulatorio sobre un gen particular. En consecuencia, una planta que exhibe un carácter que no está presente naturalmente en una planta *Euphorbiaceae* o un especie de *Euphorbia* o en *E. peplus* se contempla, no obstante, por la presente invención y se incluye dentro del alcance de los términos arriba mencionados.

3-Angelato de ingenol tiene la fórmula:



En determinadas modalidades de la invención, los compuestos para usar en los métodos descritos son 3-angelato de ingenol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una modalidad particular de la presente invención, el compuesto es 3-angelato de ingenol.

La referencia en la presente a "3-angelato de ingenol" incluye las formas que existen naturalmente así como también a las químicamente sintetizadas.

La acilación puede llevarse a cabo en los compuestos de ingenol usando métodos conocidos en la técnica de la química sintética para acilar grupos hidroxilo libres (véase por ejemplo, Greene y Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos protectores en síntesis orgánica), 1999; marzo, *Advanced Organic Chemistry*, 5 quinta edición; Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (Transformaciones orgánicas completas), 1999; cuyo contenido completo se incorporan a la presente por referencia). La acilación puede efectuarse mediante tratamiento con ácidos carboxílicos apropiados, haluros del ácido y anhídridos del ácido en presencia de una base o de un agente de acoplamiento.

El término "acilo" denota un grupo C(O)-R, donde R es angelilo.

Se reconocerá que durante los procesos sintéticos o semisintéticos para la preparación de 3-angelato de ingenol contemplados por la presente invención, puede ser necesario o deseable proteger otros grupos funcionales que pueden ser reactivos o sensibles a las condiciones de reacción o transformación emprendidas. Los grupos protectores adecuados para tales grupos funcionales son conocidos en la técnica y pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar. Tal como se usa en la presente, el término "grupo protector" se refiere a una funcionalidad introducida que vuelve temporalmente inactivo a un grupo funcional particular. Tales grupos protectores y métodos para su instalación y remoción subsiguiente en una etapa apropiada son bien conocidos (Greene y Wutz, 1999 supra).

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen, pero no se limitan a las sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido sulfámico y ácido bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido múxico, ácido glutacónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido edético, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido láurico, ácido pantoténico, ácido tánico, ácido ascórbico y ácido valérico. Las sales de base incluyen, pero no se limitan a aquellas formadas con cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con tales agentes como haluro de alquilo inferior, tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo y de dietilo; y otros.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo de agua, es decir hidratos, o de solventes orgánicos comunes tales como alcoholes) y se tiene la intención de

que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son conocidos en términos generales dentro de la técnica, por ejemplo recristalización de un solvente dado.

5 Tal como se usa en la presente, la palabra “tratar” o “tratamiento” se refiere a la regresión, eliminación, remoción parcial o completa o desprendimiento, despeje, reducción en tamaño (por ejemplo, área de superficie o volumen) u otra disminución deseada de otra manera en tamaño, cantidad o tasa de crecimiento de la o de las lesiones.

10 Por lo tanto, en una o más modalidades de la invención, el uso de 3-angelato de ingenol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de lesiones (verrugas) puede promover de manera ventajosa o mejorar la velocidad, el grado, la medida o el tiempo tomado para la eliminación, remoción, despeje, reducción en tamaño o disminución de otra manera en el tamaño, tasa de crecimiento o cantidad de lesiones en el paciente. En otras modalidades, las verrugas pueden sufrir una regresión o pueden ser eliminadas in crear cicatrices o cambios en la pigmentación. En otras modalidades, una vez se trata una lesión y se elimina, la subsiguiente re-infección por el o los virus que causan la lesión puede no dar lugar a la formación de nuevas lesiones. En otras modalidades puede ser necesario solamente tratar una o algunas de una cantidad de lesiones para lograr un efecto terapéutico total deseado tal como la eliminación de todas las lesiones. Puede determinarse cuantitativamente una reducción en el tamaño o en la tasa de crecimiento de las lesiones de acuerdo con la fórmula: longitud \times anchura \times π .

15 Mientras que las lesiones que van a tratarse pueden ser de cualquier tamaño (área de superficie), por ejemplo con un área de superficie mayor que aproximadamente 500 o incluso 1000 mm², en ciertas modalidades de la presente invención, la lesión o las lesiones que van a tratarse tienen ventajosamente un área de superficie de aproximadamente 250 mm² o menos. En otras modalidades de la misma, la lesión o las lesiones tienen un área de superficie de aproximadamente 150 o 100 mm² o menos. En otras modalidades más, la lesión o las lesiones tienen un área de superficie de aproximadamente 75 o 50, 25 o 10 mm² o menos.

El virus que causa las lesiones en un sujeto puede ser un virus de papiloma humano o no humano.

25 Por lo tanto, los objetos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos: humanos, primates, animales de ganado (que incluyen vacas, caballos, ovejas, cerdos y cabras), animales de compañía (que incluyen perros, gatos, conejos, cerdos de Guinea (*Cavia porcellus*)) y animales silvestres en cautiverio. Animales de laboratorio tales como conejos, ratones, ratas, cerdos de Guinea y hámsteres también se contemplan ya que pueden proporcionar un sistema de ensayo conveniente. Las especies no mamíferos tales como pájaros, anfibios y peces también pueden contemplarse en determinadas modalidades de la invención. También es posible referirse a un sujeto en la presente como a un individuo, paciente, animal o receptor. Los sujetos pueden ser afectados con un virus de papiloma que se origina de una especie diferente, por ejemplo, la transmisión entre especies ha sido documentada para virus de papiloma bovino.

30 El 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran al sujeto en cantidades efectivas para la terapia o el tratamiento. Las cantidades efectivas adecuadas para administración (dosis) y regímenes de dosificación pueden determinarse por el médico tratante y puede depender del sitio anatómico particular o de la naturaleza, tamaño o cantidad de la o las lesiones que van a tratarse, así como también de la edad y salud generales del sujeto.

Mientras que es posible que el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administren solos, es preferible presentarlos como una composición, preferiblemente como una composición farmacéutica, con uno o mas adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

40 Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de 3-angelato de ingenol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una lesión cutánea causada por HPV.

45 Los medicamentos o las composiciones adecuadas para usarse en la invención pueden contener el compuesto de angelato de ingenol en una cantidad desde aproximadamente 0.0001 % hasta 100% en peso. En modalidades preferidas la composición contiene el compuesto de ingenol en una cantidad de aproximadamente 0.0001 % hasta aproximadamente 10% en peso, por ejemplo de aproximadamente 0.0005, 0.001, 0.0025, 0.005, 0.01, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.125, 0.15, 0.2, 0.25 o 0.5% a aproximadamente 0.5, 1.0, 2.5 o 5.0 %. En una modalidad de la invención, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1 %. En otra modalidad, 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 0.2%. En otra modalidad de la misma, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en una cantidad de 0.05 a 0.15%, tal como aproximadamente 0.1 %.

50 El 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en cualquier forma adecuada tal como localmente, por ejemplo mediante aplicación tópica a la lesión y/o al área circundante de la misma, o mediante inyección en la lesión. En ejemplos particulares de la invención, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante aplicación tópica a la lesión.

El método de administración del agente activo puede variar pero necesariamente involucran la aplicación de una formulación de la invención a y/o en proximidad a un área de la superficie corporal afectada con una o más lesiones. Por ejemplo, una formulación adecuada tal como crema, fiel acuoso, ungüento, pasta, apósitos, o loción puede esparcirse sobre y/o alrededor de la base de la lesión o de las lesiones y opcionalmente puede frotarse suavemente. De manera similar, puede esparcirse o untarse una formulación polimérica u otra formulación bioadhesiva sobre las lesiones. En otra modalidad, el agente activo puede administrarse como una formulación de spray, por ejemplo un aerosol o un spray atomizado. Una solución puede aplicarse de las mismas maneras pero más típicamente se aplicará con un gotero, hisopo o similares, y se aplicará cuidadosamente a y/o alrededor de las lesiones. Como alternativa, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede impregnarse en o recubrir un apósito oclusivo que luego se coloca sobre el área afectada. Puede esparcirse petrolato sobre la piel que circunda la lesión para protegerla de una irritación posible durante el tratamiento. Cuando existe más de una lesión, puede ser necesario solamente administrar el compuesto de ingenol a una o algunas de, antes que a todas, las lesiones.

La posología dependerá de una cantidad de factores que pueden determinarse fácilmente, tales como el tamaño de la o de las lesiones y/o la cantidad de lesiones y la capacidad de respuesta de las lesiones al tratamiento, pero normalmente serán una o más dosis por día con un curso de tratamiento que dura desde varios días a varios meses, o hasta que se efectúe el resultado deseado o se logre una disminución significativa en el tamaño y/o número de las lesiones. En general se contempla que la formulación se aplique una a cuatro veces al día. Con un parche o apósito oclusivo para la piel, el dispositivo se mantiene por lo general en su lugar sobre la superficie corporal a lo largo del período de entrega del fármaco, típicamente en el intervalo de 8 a 72 horas y se reemplaza según sea necesario.

En una modalidad preferida de la invención se administra 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir se aplica tópicamente en el sitio de la lesión, por ejemplo sobre todo el área superficial o un área parcial de la lesión. El 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden aplicarse tópicamente en cualquier forma adecuada incluida soluciones, emulsiones (aceite en agua, a buen aceite, aerosoles o espumas), ungüentos, pastas, lociones, polvos, pinturas, geles, hidrogeles, hidrocoloides y cremas que pueden prepararse para contener liposomas, micelas y/o microesferas. Los vehículos o aditivos adecuados incluyen aceite mineral, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, ciclodextrina, alcohol isopropílico, etanol, alcohol bencílico y agua.

Como alternativa, los compuestos de ingenol pueden presentarse en la forma de un apósito oclusivo activo, es decir donde el compuesto de ingenol está impregnado o recubierto sobre un apósito tal como vendas, gasas, cintas, redes, bandas adhesivas, películas, membranas o parches.

La formulación de las composiciones y apósitos contemplados en la presente es bien conocida por aquellos versados en la materia, véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, 1990. Las composiciones pueden contener vehículos, diluyentes y excipientes cualesquiera. Estos incluyen todos los solventes convencionales, medios de dispersión, materiales de carga, soportes sólidos, recubrimientos, agentes antifúngicos (antimicóticos) y antibacterianos, mejoradores de viscosidad, formadores de película, agentes de penetración de la dermis, surfactantes, agentes isotónicos y de absorción y similares. El vehículo para las composiciones contempladas por la presente invención tiene que ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no dañino para el sujeto.

Las formulaciones de la invención pueden contener opcionalmente un mejorador de viscosidad y/o formador de película farmacéuticamente aceptables. Un mejorador de viscosidad incrementa la viscosidad de la formulación para inhibir su propagación más allá del sitio de aplicación. Un formador de película cuando se seca forma una película protectora sobrecito de aplicación. La película inhibe la remoción del ingrediente activo y lo mantienen contacto con el sitio que se está tratando. Las soluciones que se secan para formar una película a veces se denominan pinturas.

Los ungüentos, tal como se conocen bien en la técnica de la formulación farmacéutica, son preparaciones semi-sólidas que se basan de manera típica en petrolato o en otros derivados de petróleo. La base de ungüento específica que va a ser usada, tal como se apreciará por aquellos versados en la materia, es una que proporcionará una entrega óptima del medicamento y preferiblemente también proporcionará otras características deseadas, por ejemplo la capacidad de hidratar y ablandar o similares. Tal como con otros soportes o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Las bases de ungüento emulsionante, también conocidas como bases de ungüento absorbente, contienen poca agua o no contienen agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y petrolato hidrofílico. Las bases de ungüento de emulsión son emulsiones de agua en aceite (agua/aceite) o emulsiones de aceite en agua (aceite/agua) e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases preferidas para ungüento hidrosoluble se preparan a partir de glicoles de polietileno de peso molecular variable.

Las cremas también son bien conocidas en la técnica, son líquidos viscosos o emulsiones semi sólidas ya sea de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son susceptibles de lavarse con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada la fase "interna", está compuesta generalmente de

petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen por lo general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

5 Tal como será apreciado por aquellos que trabajan el campo de la formulación farmacéutica, los geles son sistemas semisólidos, de tipo suspensión. Los geles de fase única contienen agentes gelificantes distribuidos sustancialmente de modo uniforme por todo el líquido soporte el cual es típicamente acuoso pero también, preferiblemente, contiene un alcohol tal como alcohol isopropílico y, opcionalmente, un aceite.

10 Las lociones que se prefieren para administración de agentes cosméticos con preparaciones a ser aplicadas a la superficie de la piel sin fricción y son de manera típica preparaciones líquidas o semilíquidas en las cuales están presentes partículas sólidas que incluyen el agente activo en una base de agua o de alcohol. Las soluciones son usualmente suspensiones de sólidos y preferiblemente, para el presente propósito, comprenden una emulsión aceitosa líquida del tipo de aceite en agua. Por lo general es necesario que la materia insoluble en una solución esté finamente dividida. Las lociones contendrán típicamente agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como también compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel.

15 Las pastas son formas posológicas semisólida en las que el agente activo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o aquellas hechas a partir de geles acuosos de fase única. La base en una pasta grasosa es generalmente petrolato o petrolato hidrofílico o similares. Las pastas hechas a partir de geles acuosos de fase única por lo general incorporan carboximetilcelulosa o similares en calidad de base.

20 En una modalidad de la invención, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se aplica de manera tópica en forma de un gel a base de alcohol isopropílico. Una formulación adecuada incluye alcohol isopropílico, alcohol bencílico, un polímero de celulosa tal como hidroxietilcelulosa y un regulador (por ejemplo citrato) a un pH < 3. En otra modalidad de la invención, el 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse para aplicación tópica en forma de una crema de éter macrocetílico, que contiene, por ejemplo, 25 cera emulsionante de cetomacrogel, parafina blanca suave y parafina líquida.

30 Las formulaciones también pueden prepararse con liposomas, micelas y microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared de lípido que comprende una bi-capa de lípido y también pueden usarse como sistemas de entrega del fármaco en la presente. Por lo general, las formulaciones de liposomas se prefieren para agentes farmacéuticos poco solubles o insolubles. Las preparaciones de liposomas para uso en la invención incluyen preparaciones catiónicas (cargadas positivamente), aniónicas (cargadas negativamente) y preparaciones neutras.

35 Las micelas son conocidas en la técnica por estar compuestas de moléculas de surfactante, dispuestas de modo que sus grupos de cabeza polares forman un cascarón esférico externo, mientras que las cadenas hidrófobas de hidrocarburo están orientadas hacia el centro de la esfera formando un núcleo. Las micelas se forman en un surfactante que contiene solución acuosa a una concentración suficientemente alta de modo que resultan micelas naturalmente. Las formulaciones de micela pueden usarse conjuntamente con la presente invención ya sea mediante incorporación al reservorio de un sistema de administración tópica o transdérmica, o a una formulación que va a aplicarse a la superficie corporal.

40 De manera similar, las microesferas pueden incorporarse a la presente formulación y a los sistemas de entrega del fármaco. Como los liposomas y las micelas, las microesferas encapsulan esencialmente una formulación del fármaco o que contiene fármaco. Las microesferas por lo general, aunque no necesariamente, se forman a partir de polímeros biocompatibles sintéticos o existentes naturalmente, pero también pueden estar compuestas de lípidos cargados tales como fosfolípidos. La preparación de microesferas es bien conocida en la técnica y se describe en los textos y literatura pertinentes.

45 Se entenderá que la invención también puede ponerse en práctica conjuntamente con el uso de otras terapias suplementarias tales como aquellas mencionadas antes (o en M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293). Si es apropiado, pueden formularse agentes adicionales en una composición o un apósito conjuntamente con 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o puede administrarse por separado.

Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicol.

50 Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, Tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que contienen en adición al ingrediente activo tales soportes como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

El 3-angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden presentarse para uso en composiciones veterinarias. Estas pueden prepararse mediante cualquier medio adecuado conocido en la técnica.

Ejemplos de tales composiciones incluyen aquellas adaptadas para aplicación tópica, por ejemplo cremas, ungüentos, geles, lociones, etc., tal como se describió anteriormente.

5 La invención se describirá ahora con referencia los siguientes ejemplos que se incluyen para el propósito de ilustrar ciertas modalidades de la invención y no para ser consideradas como limitantes de la generalidad descrita en la presente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Eficacia de gel tópico de 3-angelato de ingenol (PEP005) en un modelo de virus de papiloma de conejo cola de algodón (CRPV) de verrugas cutáneas en conejos blancos de Nueva Zelanda Hra(NZW)SPF.

10 Métodos

El conejo blanco de Nueva Zelanda [Hra(NZW)SPF] fue seleccionado como sistema de ensayo porque:

15 1) es una especie que es susceptible a la transfección por ADN plásmido de CRPV; y 2) se ha demostrado que esta especie desarrolla verrugas cutáneas en respuesta a la inoculación (modelos animales Christensen NO, Kreider JW. De infecciones con virus de papiloma. Ch 25. En: Zak O, Sande MA, editores. Handbook of animal models of infection (Manual de modelos animales de infección). Nueva York: Academic Press; 1999. p. 1039-47). Las concentraciones de
 20 inoculantes se seleccionaron empíricamente con base en información publicada para el modelo de CRPV en el cual el papiloma cutáneo (verrugas) se indujo en un sistema modelo de conejos (Christensen NO. Papilomavirus de conejo cola de algodón (CRPV) para ensayar estrategias antivirales inmunoterapéuticas. Antiviral chemistry & chemotherapy 2005;16(6):355-62). La ruta percutánea fue seleccionada porque esta ruta ha sido utilizada exitosamente para establecer formación de papiloma cutáneo (verrugas) en conejos a continuación de la inoculación con ADN de CRPV DNA.

Diez Hra hembras : conejos blancos hembras de Nueva Zelanda (NZW)SPF se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos de dosificación, tres conejos por grupo de dosificación en grupos 1 hasta 3 y un conejo en el grupo 4.

25 Cuatro días antes de la inoculación (OS -4), se afectaron las espaldas de los conejos sobre un área que abarcaba todos los ocho sitios de exposición utilizando unas tijeras eléctricas con una cuchilla apropiada. Después de recortar, la piel se depiló químicamente con Veet® (distribuido por Reckitt Benckiser Inc., Parsippany, NJ, Estados Unidos). El área recortada (aproximadamente 10 cm x 20 cm) se extendió desde los hombros hasta las articulaciones de la cadera de cada conejo y fue aproximadamente de 10 cm de ancho (extendiéndose de manera ventrolateral desde la línea media dorsal de aproximadamente 5 cm a cada lado).

30 Cualquier re-crecimiento de pelo se recortó cuidadosamente según se necesitó durante el estudio.

Tres días antes de la inoculación los conejos fueron anestesiados con isoflurano/oxígeno y se tatuaron los sitios de exposición en cada conejo (pigmento negro Aims #242, AIMS Inc, Piscataway, NJ, Estados Unidos, número de lote F0707 A, fecha de expiración 30 de junio de 2008) a cada lado de cada lugar de inoculación. Cada sitio de exposición fue cuidadosamente escarificado usando una cuchilla de bisturí (#60) para crear una lesión similar a una quemadura por fricción a fin de promover el crecimiento de verruga siguiente a la inoculación. Los conejos se monitorearon constantemente para ver señales de respiración regular y confort mientras estaban anestesiados y hasta la completa recuperación de la anestesia.

40 Se inocularon ocho áreas aproximadamente iguales en el dorso (áreas A, B, C, D, E, F, G, y H; en cuyo caso las áreas A y B son las más cercanas a los hombros, las áreas C, D, E, y F están en el medio, y las áreas G y H son las más cercanas a la cola). Todos los diez conejos hembra fueron inoculados una vez en DS 1.

Los conejos fueron anestesiados con isoflurano/oxígeno y se les dio una sola dosis de ADN plásmido de CRPV mediante administración percutánea, en ocho sitios independientes de la piel por conejo.

Las inoculaciones virales se hicieron rascando aproximadamente 16,7 µl de inoculantes en el sitio escarificado (aproximadamente 15 rasguños por sitio) con una aguja de calibre 25.

45 Después de la inoculación, cada uno de los ocho sitios por conejo fue observado para ver el desarrollo de verrugas una vez por semana durante tres semanas. Las observaciones diarias del desarrollo de las verrugas comenzaron durante la semana 4 y continuaron hasta el primer día del artículo de ensayo o la administración de placebo. La longitud de la anchura de cada verruga cutánea fue registrada desde el día de la primera observación hasta completar el estudio.

50 La administración de la dosis de gel tópico PEP005 o placebo comenzó en DS 50. El día antes de iniciar la dosificación se seleccionaron cuatro verrugas (sitios de tratamiento) de tamaños similares para dosificar en cada conejo; se

designaron 3 sitios como sitios de gel tópico PEP005 y se identificó 1 sitio como control placebo. El área de tratamiento de cada sitio de dosificación se determinó a partir de las mediciones más recientes de longitud y anchura de cada verruga (mm²). Se administraron concentraciones de 0 (placebo), 0.01, 0.1 o 0.25% de geles tópicos PEP005 a un volumen constante de 0.5 µl /mm² (0, 0.05, 0.5 o 1.25 µg /mm²). El régimen de dosificación se compila en la tabla 1.

5

Tabla 1

Grupo de Dosis	Dosis (µg/mm ²)	Concentración (%)	Volumen de Aplicación (µL/mm ²)	Número de Conejos	Números de Conejos Asignados
1	0 / 0.05	0 / 0.01a	0.5	3	7591 -7593
2	0 / 0.5	0 / 0.1a	0.5	3	7594 -7596
3	0 / 1.25	0 / 0.25 ^a	0.5	3	7597 -7599
4	0 / 0.05 / 0.5 / 1.25	0 / 0.01 / 0.1 / 0.25 ^b	0.5	1	323

^a. Un sitio para placebo y tres sitios por concentración de artículo de ensayo.

^b. Un sitio para placebo y uno de cada tres sitios para concentración de artículo de ensayo.

10

Para los grupos 1 hasta 3 se aplicó una sola concentración de gel tópico de PEP005 a dos sitios durante tres días (DS 50 a 52) y el tercer sitio recibió la misma concentración de gel tópico PEP005 por cinco días (DS 50 a 54). El gel placebo se administró a un sitio de control placebo separado por cinco días (DS 50 a 54). Para el grupo 4, se administró cada concentración de gel tópico PEP005 a un solo sitio por cinco días (DS 50 a 54) en un conejo. El gel placebo se administró a un sitio de control placebo por cinco días (DS 50 a 54). Para cada aplicación de dosis, dentro de cada sitio de tratamiento, se aplicó uniformemente el gel a la superficie de la piel alrededor de la base de la verruga usando una pipeta calibrada.

15

Cada uno de los cuatro sitios dosificados en cada conejo fue examinado diariamente durante el período de dosificación (inmediatamente antes de cada aplicación de dosis) y por las primeras dos semanas del período de post-dosificación. Se realizaron exámenes para el resto del período de post-dosificación el lunes, miércoles y viernes. En cada ocasión, se midió y se registró la longitud y la anchura de cada verruga tratada.

20

Se observaron diariamente los sitios de la piel tratada (inmediatamente antes de cada aplicación de dosis) para observar señales de irritación de piel (eritema, edema, escara) durante el período de dosificación y por al menos cuatro semanas después de la dosis. Las calificaciones de irritación de la piel se evaluaron usando los siguientes criterios:

Calificación de eritema/escara	Grado
Sin eritema ^a	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible).	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado a severo	3
Eritema severo a formación de escara ligera (lesiones en profundidad)	4
Calificación de edema	Grado
Sin edema	0
edema muy ligero (apenas perceptible)	1
edema ligero (bordes del área bien definida por un surgimiento definitivo)	2
edema moderado (extremos elevados a aproximadamente ,1 mm)	3
edema severo (elevado más de 1 mm y que se extiende mas allá de los sitios de análisis dérmicos)	4

25

Fueron calculadas las áreas de superficie de cada verruga seleccionada para tratamiento (como una elipse estándar [longitud x anchura x π]) con base en las mediciones diarias obtenidas de una semana antes de la iniciación de la dosificación continuando por todo el período de estudio. Se calcularon las mediciones de área de superficie promedio semanal para cada verruga individual. Comenzando con la post-dosificación de la primera semana, se calculó el cambio de porcentaje a partir de la medición promedio de la pre-dosis para cada verruga tratada con gel tópico PEP005 y tratada con placebo para cada conejo en cada grupo de dosis.

Las composiciones respectivas para 0.25% p/p, 0.10% p/p, 0.01% p/p de PEP005 y geles placebo se indican abajo en la tabla 2:

30

Tabla 2: Formulaciones de gel

	0.25%	0.10%	0.01%	Placebo
PEP005	0.25	0.10	0.01	-
Alcohol bencílico	0.90	0.90	0.90	0.90
Regulador de citrato pH 2.75	67.35	67.50	67.59	67.60
Alcohol isopropílico	30.00	30.00	30.00	30.00
Hidroxietilcelulosa	1.50	1.50	1.50	1.50
TOTAL	100	100	100	100

Resultados

5 Dentro de cada grupo, dos de las cuatro verrugas elegidas en cada conejo fueron tratadas con el tópico PEP005 diariamente durante 3 días (3D), un sitio fue tratado durante 5 días consecutivos (5D) y el cuarto sitio fue administrado con gel placebo diariamente durante 5 días para servir como sitio de control.

Los resultados se representan abajo, donde las tablas de texto describen el cambio porcentual promedio semanal (\pm desviación estándar) del área de superficie de la verruga siguiente al tratamiento al compararse con el área de verruga pre-dosis (semana inmediatamente anterior a la iniciación de la dosificación) para cada conejo.

10 Gel PEP005 0.01 %

Conejo 7591

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios B y E

5D (DSs 50-54) Sitio A, Sitio F (placebo)

No hubo reacciones en la piel en el sitio de placebo.

15 Todos los tres sitios tratados con gel tópico PEP005 presentaron eritema grado 1 en DSs 52 a 54.

El cambio de porcentaje promedio del tamaño de la verruga en el sitio A (5D) disminuyó ligeramente durante la semana de administración de la dosis al compararse con la verruga tratada con placebo (sitio F). Fue evidente una tendencia de retardo en el crecimiento (según se evaluó a partir del cambio porcentual promedio) para esta verruga por el resto del período de evaluación al compararse con las tendencias de crecimiento del placebo y de otras verrugas tratadas con gel tópico PEP005. Los resultados se representan en la tabla 3 donde se presentan datos como cambio porcentual del área de verruga en relación a DSs 50.

20

Tabla 3

Conejo 7591 del Grupo I 0.01%				
DSs*	Sitio F (5D) Placebo	Sitio B (3D)	SitioE (3D)	Sitio A (5D)
51-57	0.3 \pm 15.1	36.1 \pm 47.2	12.0 \pm 11.7	-1.7 \pm 19.0
58-64	27.9 \pm 28.0	86.0 \pm 99.7	17.9 \pm 12.6	24.9 \pm 16.5
66-72	86.0 \pm 13.4	128.4 \pm 48.3	69.9 \pm 41.1	49.2 \pm 9.1
74-81	309.4 \pm 122.7	337.7 \pm 98.8	350.0 \pm 131.9	125.7 \pm 61.0
84-95	286.7 \pm 76.1	713.6 \pm 221.5	328.4 \pm 52.0	133.8 \pm 48.1
* Número de días después de la inoculación viral				

Conejo 7592

25 Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios E y F

5D (DSs 50-54) Sitio G, Sitio A (placebo)

No ocurrieron reacciones en la piel en el sitio de placebo.

Todos los tres sitios dosificados con el tópico PEP005 tuvieron eritema y edema grados 1 entre DSs 51 a 57.

30 El cambio porcentual promedio del tamaño de verruga en el sitio G (5D) disminuyó ligeramente durante la semana de administración de la dosis al compararse con el grupo placebo (Sitio A). Los resultados se muestran en la tabla 4 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga relativo a DSs 50.

Tabla 4

Conejo 7591 del Grupo I. 0.01%				
DSs*	Sitio A (5D) Placebo,	Sitio E (3D)	SitioF (3D)	SitioG (5D)
51-57	14.9 ± 11.7	14.4 ± 6.8	10.5 ± 27.7	2.5 ± 5.94
58-64	-2.6 ± 11.6	46.9 ± 10.2	18.8 ± 10.7	18.0 ± 10.4
66-72	38.0 ± 4.4	95.6 ± 17.3	48.3 ± 0.7	67.6 ± 10.8
74-81	43.8 ± 13.0	134.9 ± 15.4	74.2 ± 28.0	92.6 ± 6.7
84-95	98.4 ± 26.8	120.8 ± 13.7	103.6 ± 36.5	104.8 ± 21.3

* Número de días después de la inoculación viral

Conejo 7593

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios D y F

5 5D (DSs 50-54) Sitio A, sitio E (placebo)

No ocurrieron reacciones en la piel en el sitio de placebo.

Todos los tres sitios dosificados con gel tópico PEP005 Topical tuvieron eritema y edema grado 1 entre DSs 51 y 57. La eritema del sitio D marcó de manera incrementada hasta grado 2 en DSs 52 a 54, 56 y 57.

10 El cambio porcentual promedio del tamaño de verruga en los sitios D y A (5D) disminuyó ligeramente durante la semana de administración de la dosis al compararse con el sitio placebo (E). El crecimiento de verruga se retrasó (según se evaluó a partir del cambio porcentual promedio) en la verruga del sitio D la semana siguiente a la administración de la dosis. Los resultados se representan en la tabla 5 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 5

Conejo 7593 Grupo I 0.01%				
DSs*	Sitio E (5D) Placebo	Sitio D (3D)	Sitio F (3D)	Sitio A (5D)
51-57	31.4 ± 29.2	-0.7 ± 7.4	33.0 ± 32.4	11.5 ± 24.4
58-64	83.6 ± 14.5	13.2 ± 11.5	69.3 ± 28.1	76.4 ± 22.3
66-72	128.9 ± 11.4	94.5 ± 47.0	169.0 ± 55.2	214.0 ± 52.5
74-81	190.2 ± 50.4	190.0 ± 55.5	275.9 ± 87.3	354.4 ± 125.4
84-95	328.5 ± 106.3	206.3 ± 52.7	291.6 ± 35.3	627.2 ± 119.6

* Número de días después de la inoculación viral

15

Gel PEP005 0.1 %

Conejo 7594

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios A y C

5D (DSs 50-54) Sitio E, Sitio B (placebo)

20 No ocurrieron reacciones en la piel en el sitio de placebo.

Todos los tres sitios dosificados con gel tópico PEP005 tuvieron eritema y edema grado 1 durante la primera semana de estudio. En el sitio A, el eritema se incrementó a grado 2 en los DSs 53 y 54, y también en el sitio C en los DSs 53 y 54. Se observó una descamación grado 1 o 2 en los sitios tratados con gel tópico PEP005 dos semanas después de la dosificación (DSs 65 a 67).

- 5 Se disminuyó ligeramente el cambio porcentual promedio en el tamaño de la verruga en los sitios A y E (5D) durante la semana siguiente a la administración de la dosis al compararse con el sitio placebo. Los resultados están representados en la tabla 6 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 6
Conejo 7594 Grupo II 0.1%

DSs*	Sitio B (5D) Placebo	Sitio A (3D)	Sitio C (3D)	Sitio E (5D)
51-57	15.5 ± 9.9	5.4 ± 10.9	14.2 ± 11.7	17.0 ± 19.4
58-64	36.3 ± 4.3	-9.3 ± 19.4	28.3 ± 10.9	-1.0 ± 34.1
66-72	39.2 ± 33.3	59.7 ± 43.9	64.6 ± 26.0	53.8 ± 51.2
74-81	40.0 ± 11.9	102.3 ± 67.2	129.2 ± 46.0	77.0 ± 39.0
84-95	68.6 ± 28.5	149.6 ± 49.4	185.4 ± 41.4	137.2 ± 46.0

* Número de días después de la inoculación viral

- 10 Conejo 7595

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios F y G

5D (DSs 50-54) Sitio H, Sitio D (placebo)

Se observó una descamación de la dermis (grado 1) en el sitio tratado con placebo en los DSs 69 a 74.

- 15 Todos los tres sitios dosificados con gel tópico PEP005 mostraron eritema grado 1 durante los primeros dos o tres días de dosificación, y se observó eritema grado 2 para el resto de la semana de dosificación y/o en la semana posterior a la dosificación. Durante la tercera semana después de la dosificación la severidad del eritema bajó a grado 1. El edema grado 1 también se observó en todos los tres sitios tratados con gel tópico PEP005 durante la semana de dosificación y fue persistente durante el DS 58 en el sitio H (5D). En el sitio G (3D) se incrementó el edema inicial de grado 1 a grado 3 en el DS 54, luego bajó a grado 1 y persistió hasta el DS 58. Se observó descamación (grado 1 o 2) en los sitios G y H dos semanas después de la dosificación (generalmente DSs 65 a 74).

- 20 Se redujo el cambio porcentual promedio en el tamaño de verruga en el sitio G durante la semana de y la semana siguiente a la dosificación al compararse con el grupo placebo. Se redujo el cambio porcentual promedio en el tamaño de la verruga en el sitio H durante la semana de dosificación. Los resultados se representan en la tabla 7 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

- 25

Tabla 7
Conejo 7595 Grupo II 0.1%

DSs*	Sitio D (5D) Placebo	Sitio F (3D)	Sitio G (3D)	Sitio H (5D)
51-57	-1.1 ± 10.3	10.6 ± 11.6	-16.6 ± 8.0	-14.5 ± 28.7
58-64	15.4 ± 11.8	55.3 ± 42.5	-22.1 ± 10.2	12.6 ± 25.0
66-72	43.4 ± 11.1	203.5 ± 40.2	47.9 ± 35.9	132.0 ± 53.9
74-81	69.9 ± 34.3	327.5 ± 106.9	123.9 ± 67.7	271.0 ± 91.9

ES 2 564 173 T3

Conejo 7595 Grupo II 0.1%				
84-95	161.5 ± 20.9	340.0 ± 82.3	179.9 ± 26.2	355.8 ± 28.9
* Número de días después de la inoculación viral				

Conejo 7596

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios B y F

5D (DSs 50-54) Sitio C, Sitio D (placebo)

5 Se observó eritema grado 1 en el sitio placebo los DSs 50 a 52 y se notó edema grado 1 desde los DSs 69 a 74.

10 Se observó eritema grado 1 en todos los tres sitios tratados con gel tópico PEP005 durante los primeros tres días de dosificación incrementando en severidad a grado 2 los DSs 53 y 54. En términos generales se observó que persistía eritema grado 1 hasta el DS 82 y el sitio B (3D) mostró incremento en severidad de eritema (grado 2) de DSs 64 a 72. En términos generales se observó edema grado 1 en todos los sitios tratados con gel tópico PEP005 desde DS 52 o 53 hasta DS 82, y el edema grado 2 ocurría en el sitio B en el DS 69. Se notó descamación grado 1 todos los sitios dosificados con el tópico PEP005 la semana siguiente a la terminación de la dosificación. Adicionalmente se observó formación de escaras en el sitio C (5D) en el DS 59 posterior a la pérdida de la verruga.

15 La verruga tratada con placebo se perdió (desprendida espontáneamente, en el DS 53 siguiente a las tres administraciones de dosis. Las verrugas en los sitios tratados con gel tópico PEP005 por tres días (sitios B y F) y 5 días (sitio C) se desprendieron en los DSs 60, 64 y 59, respectivamente. De manera notable, el tamaño inicial de estas verrugas era menor en comparación con las verrugas en otros conejos con la excepción del conejo 323. Las áreas de superficie de inicio, calculadas como una elipse estándar, de las verrugas fueron 6.3, 84.8, 75.5 y 25.1 mm² para los sitios D (placebo), B, F y C, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 8 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

20

Tabla 8

Conejo 7596 Grupo II 0.1%				
DSs*	Sitio D (5D) Placebo	Sitio B (3D)	Sitio F (3D)	Sitio C (5D)
51-57	-25.0 ± 35.6	7.9 ± 31.2	-9.1 ± 16.8	49.9 ± 47.8
58-64	Perdida	-48.1 ± 10.5	-32.0 ± 39.6	0.0 ± 0.0
66-72	Perdida	Perdida	Perdida	Perdida
* Número de días después de la inoculación viral				

El cambio promedio en el tamaño de la verruga en relación con la semana de pre-dosis para verrugas tratadas con 0.1% de PEP005, tratamientos del día 3 y del día 5, y para placebo se recopila abajo en la tabla 9. Los datos se presentan como cambio porcentual del área de verruga en relación con el día 50.

25 Tabla 9: Cambio porcentual promedio en área de verruga para placebo, tratamientos de 3 días y 5 días con 0.1 % PEP005

Días	Placebo	3 día	5 día
51-57	8.1	2.1	17.5
56-64	25.8	-4.7	3.9

Gel de PEP005 0.25%

Conejo 7597

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios E y F

5D (DSs 50-54) Sitio C, Sitio G (placebo)

5 Se observó descamación grado 1 o grado 2 en el sitio tratado con placebo en los DSs 61 a 73, y también se notaron eritema grado 2 (DSs 52 a 54; 56 a 58), eritema grado 1 (DSs 59 a 65) y edema grado 2 (DSs 52 a 54).

10 En el primer día de dosificación (DS 50) se notó eritema grado 1 después del tratamiento en todos los tres sitios tratados con gel tópico de PEP005. Se observó eritema grado 2 en todos los tres sitios dosificados con el tópico de PEP005 durante la semana de dosificación [DSs 51 a 54 y DSs 56 y 57 (Sitio C solamente)]. En el sitio F (3D), la respuesta a eritema grado 2 persistió por los DSs 58 a 62 mientras que todos los otros sitios, incluyendo en el placebo, se observaron generalmente con eritema grado 1. El edema grado 1 fue notado en todos los tres sitios dosificados con el tópico de PEP005 en el primer y/o segundo días de dosificación. Se observó edema grado 2 en el sitio E (3D) y edema grado 3 en los sitios F (3D) y C (5D) por el resto del período de dosificación. Se observó escamado grados 1 o 2 en todos los sitios tratados con gel tópico de PEP005 entre 1 y 2 semanas después de la dosificación (generalmente DSs 61 a 73).

15 El cambio porcentual promedio en los tamaños de verruga en los sitios dosificados con gel tópico de PEP005 disminuyó generalmente durante la semana de, y durante las tres semanas siguientes a, la dosificación en comparación con el sitio tratado con placebo. Los resultados están representados en la tabla 10 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 10

Conejo 7597 Grupo III 0.25%

DSs*	Sitio G (5D) Placebo	Sitio E (3D)	Sitio F (3D)	Sitio C (5D)
51-57	27.6 ± 42.7	-3.9 ± 9.9	-27.6 ± 13.7	-21.5 ± 11.9
58-64	25.3 ± 31.1	-11.1 ± 33.8	-5.2 6 ± 3.9	-19.9 ± 29.8
66-72	175.5 ± 57.6	123.7 ± 20.7	136.6 ± 41.1	110.0 ± 48.6
74-81	434.3 ± 203.7	281.6 ± 113.7	252.2 ± 93.5	175.5 ± 62.9
84-95	Fusionado con E	786.3 ± 315.8	311.6 ± 38.4	249.9 ± 22.4

* Número de días después de la inoculación viral

20

Conejo 7598

Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios E y H

5D (OSs 50-54) Sitio C, Sitio G (placebo)

Se observó un eritema grado 1 en el sitio de placebo en los DSs 64 y 65.

25 Todos los tres sitios dosificados con gel tópico de PEP005 respondieron con eritema grado 1 o grado 2 durante la semana de dosificación, continuando en la semana posterior a la dosificación [DSs 58 y 59 y DSs 60 a 62 (Sitio C solamente)]. También se observaron edemas grados 2 o 3 en los DSs 53 y/o 54 con un edema de grado más bajo (1 o 2) que persistió generalmente en el sitio C (5D) hasta DS 59.

30 El cambio porcentual promedio de los tamaños de verruga en los grupos dosificados con gel tópico de PEP005 se incrementó a lo largo del estudio en comparación con el grupo placebo. Los resultados están representados en la tabla 11 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 11

Conejo 7598 Grupo III 0.25%				
DSs*	Sitio G (5D) Placebo	Sitio E (3D)	Sitio H (3D)	Sitio C (5D)
51-57	-23.7 ± 13.2	-21.7 ± 23.4	18.4 ± 31.2	13.1 ± 16.5
58-64	-15.5 ± 4.5	0.1 ± 32.1	115.9 ± 110.3	92.1 ± 47.3
66-72	5.9 ± 18.5	152.9 ± 83.5	503.4 ± 153.2	274.0 ± 107.8
74-81	28.6 ± 41.2	295.4 ± 124.8	848.6 ± 292.5	379.7 ± 100.6
84-95	95.8 ± 48.7	748.6 ± 180.3	1718.1 ± 292.4	577.9 ± 105.0
* Número de días después de la inoculación viral				

Conejo 7599

5 Tratamiento: 3D (DSs 50-52) Sitios D y E

5D (DSs 50-54) Sitio H, Sitio B (placebo)

No se observaron reacciones en la piel en el sitio tratado con gel placebo.

10 Todos los tres sitios dosificados con gel tópico de PEP005 mostraron eritema grado 1 o 2 durante la semana de dosificación y edema grados 1 o 2 desde el DSs 52 hasta 54. La verruga en el sitio D (3D) también se observó con descamación grado 2 desde DSs 69 hasta 73. Los resultados están representados en la tabla 12 donde los datos se presentan como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 12

Conejo 7599 Grupo III 0.25%				
DSs*	Sitio B (5D) Placebo	Sitio D (3D)	Sitio E (3D)	Sitio H (5D)
51-57	32.9 ± 29.7	3.6 ± 57.6	8.2 ± 57.7	60.0 ± 36.2
58-64	35.6 ± 27.6	2.0 ± 26.4	64.3 ± 116.5	140.8 ± 86.0
66-72	-6.3 ± 51.9	69.8 ± 15.0	410.5 ± 125.2	432.4 ± 42.9
74-81	32.5 ± 60.5	171.3 ± 77.5	660.1 ± 229.2	673.2 ± 149.7
84-95	113.1 ± 48.4	355.1 ± 47.7	779.0 ± 254.5	837.9 ± 76.4
* Número de días después de la inoculación viral				

Gel PEP0005 0.05. 0.1 y 0.25%

15 4.5.1. Conejo 323

Tratamiento: 5 días en todos los sitios (DSs 50-54)

Sitio de placebo G; 0.01 % Sitio B; 0.1 % Sitio F; 0.25% Sitio H

Se observó eritema de grado 1 en el sitio tratado con placebo en DS 63.

ES 2 564 173 T3

5 Se notó eritema grado 2 en todos los tres sitios dosificados con gel tópico de PEP005 durante la semana de dosificación. Se observó eritema grado 1 en los sitios F y H (0.1 % y 0.25%, respectivamente) en el DS 51 y durante la semana posterior a la dosificación y en el sitio B (0.01%) en los DSs 69 y 73. También se observó edema en todos los tres sitios dosificados con gel tópico de PEP005 en los DSs 52 y 56 a 58 (grado 1) y en los DSs 53 a 54 (grado 2). Los resultados se representan en la tabla 13 donde se presentan datos como un cambio porcentual del área de verruga en relación con DSs 50.

Tabla 13
Conejo 323

DSs*	Sitio G (5D) Placebo	Sitio B (3D) 0.01%	Sitio F (3D) 0.1%	Sitio H (5D) 0.25%
51-57	-38.1 ± 23.0	-42.9 ± 23.5	9.5 ± 51.1	128.6 ± 90.6
58-64	73.8 ± 93.7	117.9 ± 92.0	557.1 ± 493.6	864.3 ± 736.4
66-72	333.3 ± 91.3	450.0 ± 52.3	1864.4 ± 230.2	2955.0 ± 491.9
74-81	691.7 ± 453.9	1071.9 ± 533.2	3233.3 ± 1986.8	4906.3 ± 1197.1
84-95	1358.3 ± 165.6	1803.1 ± 158.7	5494.4 ± 754.3	7133.3 ± 378.0
* Número de días después de la inoculación viral				

Reivindicaciones

1. 3-Angelato de ingenol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una lesión cutánea en un sujeto, dicha lesión es causada por un virus de papiloma.
2. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en cuyo caso el sujeto es humano.
- 5 3. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en cuyo caso el virus es un virus de papiloma humano.
4. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en cuyo caso el virus se selecciona de HPV 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 15 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 49, 50, 57, 63 y 65.
- 10 5. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 3 en cuyo caso el virus se selecciona de HPV 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 y 54.
6. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 en cuyo caso la lesión se selecciona del grupo que consiste de verrugas comunes, verrugas planas o lisas, mirmecia, verrugas de las plantas de los pies, verrugas de carnicero, verrugas mosaico y verrugas filiformes.
- 15 7. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 5 en cuyo caso la lesión es una verruga genital.
8. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en cuyo caso el virus es un virus de papiloma no humano.
9. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en cuyo caso el virus es virus de papiloma bovino, equino, canino, felino, de conejo, de ciervo o aviar.
- 20 10. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 1,8 o 9 en cuyo caso el sujeto se selecciona de primates, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, perros, gatos, conejos, cerdos de Guinea y animales silvestres en cautiverio.
11. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en cuyo caso dicho 3-angelato de ingenol o sal es para administración tópica en la lesión.
- 25 12. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en cuyo caso dicho 3-angelato de ingenol o sal es para administración como una composición farmacéutica con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
13. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 12 en cuyo caso dicho 3-angelato de ingenol o sal se formulan en un gel de alcohol isopropílico o una crema de éter macrocetílico.
- 30 14. 3-Angelato de ingenol o una sal para uso de acuerdo con la reivindicación 2 en cuyo caso la lesión se localiza en la cara, las manos, los pies, las rodillas o los codos o en los genitales o el ano.
15. Uso de 3-angelato de ingenol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una lesión cutánea en un sujeto, y dicha lesión es causada por un virus de papiloma, en cuyo caso dicho 3-angelato de ingenol o sal, lesión o sujeto son tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14.
- 35