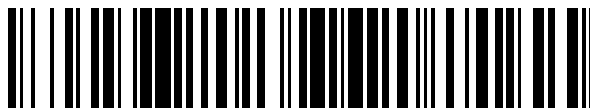


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 902**

21 Número de solicitud: 201431946

51 Int. Cl.:

A61K 31/66

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.12.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.08.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2015/070962

71 Solicitantes:

**AGENCIA PÚBLICA EMPRESARIAL SANITARIA
COSTA DEL SOL (100.0%)**

**Autovía A-7. Km. 187
29603 Marbella (Málaga) ES**

72 Inventor/es:

**DEL BOZ GONZÁLEZ, Francisco Javier;
HERNÁNDEZ IBÁÑEZ, Carlos y
ESCUDERO SANTOS, Isabel María**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

54 Título: **Uso de análogos del ión pirofosfato para el tratamiento de la infección por VPH**

57 Resumen:

Uso de análogos del ión pirofosfato para el tratamiento de la infección por VPH. En particular, para la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH.

ES 2 578 902 A1

DESCRIPCIÓN**Uso de análogos del ión pirofosfato para el tratamiento de la infección por VPH****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y la farmacia, y se refiere al uso de análogos del ión pirofosfato, y más concretamente del ácido fosfonofórmico o foscarnet, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH (virus del papiloma humano).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En medicina, el término papiloma se usa para referirse de forma general a un tumor benigno de células epiteliales que crece de forma excrecente, siendo lesiones que se originan y crecen desde la piel, conjuntiva, membranas mucosas o conductos glandulares. Algunos autores promulgan que quizás sería más correcto restringir el uso de este término para denominar a lesiones excrecentes de la mucosa oral y/o genital.

Los virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés *human papillomavirus*), de cuyo nombre se generaliza el término *papiloma*, son un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae*. Como todos los virus de esta familia, los VPH sólo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales (CIE-10 B 97.7, b 95; CIE-9 079.4 078.1; 079; DiseasesDB 6032; MeSH D030361).

Se han identificado alrededor de 200 tipos diferentes de VPH, la mayoría de los cuales no causan ningún signo/síntoma en la mayor parte de las personas. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas (*condilomas*, si se originan en el área genital) mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden (en una minoría de casos) dar lugar en mujeres a cáncer de cérvix, cáncer de vulva, vagina y ano, y en hombres a cáncer de ano y pene.

En terminología médica una *verruca* es una lesión cutánea/mucosa causada por el virus del papiloma humano (VPH), sea o no excrecente, aunque a nivel popular (e incluso por parte de muchos sanitarios) se equipare el término de verruga con el de papiloma. Así, las verrugas virales (o verrugas víricas, o simplemente verrugas) son neoformaciones benignas, epidérmicas, de origen viral y fácilmente contagiosas. Las verrugas se encuentran entre las 10 dermatosis más frecuentes, afectan a ambos sexos, tanto niños como adultos, con una

prevalencia de infección por VPH del 79% en la población general (Lizárraga et al., 2009. Cent Dermatol Pascua, 18 (1): 5-18). Presentan una forma variable, generalmente excrecente, y pueden afectar a distintas zonas de la piel y/o mucosas, y su desarrollo se favorece en determinados grupos poblacionales como son los pacientes afectados de dermatitis atópica y pacientes inmunodeprimidos por diversas causas.

Dependiendo del serotipo del virus, la zona habitualmente afectada es distinta. Las tres formas clínicas más frecuentes son: verrugas vulgares (70%), plantares (26%) y planas (4%) (Woolf et al., 2005. Fitzpatrick's, color atlas & synopsis of clinical dermatology. 5a ed. Philadelphia; McGraw-Hill, 776-81; Arenas, 2005. Dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 3ª ed. México; McGraw-Hill: 656-667)

Tabla 1. Enfermedades inducidas por el VPH.

Enfermedad	Tipos de VPH más asociados
Verruga vulgar	2, 7
Verruga plantar	1, 2, 4
Verrugas planas	3, 10
Verrugas anogenitales	6, 11, 42, 43, 44, 55 y otras
Neoplasias epiteliales genitales	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51
Epidermodisplasia verruciforme	más de 15 tipos
Hiperplasia focal epitelial (oral)	13, 32
Papilomas orales	6, 7, 11, 16, 32
Papulosis Bowenoide	16,18,33

Las verrugas vulgares se asocian fundamentalmente a los genotipos de VPH 1, 2, 4 y 7, y se presentan como excrecencias circunscritas del mismo color de la piel, con superficie queratósica y tacto rasposo, pudiendo adoptar la forma de una coliflor. Es frecuente encontrar en su superficie unos puntos de color marrón negruzco que corresponden a los vasos sanguíneos existentes en las papilas dérmicas, que se trombosan con la presencia del virus. Pueden aparecer en cualquier superficie cutánea, aunque preferentemente lo hacen en el dorso de las manos y dedos; le siguen en frecuencia cara, cuello y cuero cabelludo.

Las verrugas planas se asocian sobre todo al genotipo 3 de VPH y se presentan como lesiones ligeramente elevadas, de superficie plana (como su nombre indica), de 2-4 mm de diámetro, coloración amarillenta ó marronácea y difícilmente distinguibles de la piel normal.

Su consistencia es blanda y la superficie suave al tacto. Sus localizaciones más frecuente son la cara y el dorso de las manos.

Las verrugas plantares, que como su nombre indica aparecen en las plantas de los pies, también son llamadas vulgarmente *ojos de pescado*, u *ojo de gallo*. Las verrugas plantares (verruca pedis; VP; Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y membranas mucosas CIE-10: B07 // ICD-9-CM Diagnosis Code 078.19) afectan a entre el 7 y 10% de la población general (Chicharro y Alonso, 2007), no se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de esta enfermedad por sexos (Pique y cols., 1997; Lipke, 2006) y la mayor frecuencia de esta lesión se da en pacientes con edades comprendidas entre 5 y 20 años (Palomo, 2000. *Podoscopio*, 1 (11):24-32), calculándose que el 10% de los adolescentes la padecen. Las personas adultas afectadas con este virus pueden presentar un sistema inmunológico deprimido (Llorente, 2003. *Podoscopia*, 22: 4-12). La incidencia depende por tanto sobre todo de la edad del paciente y de su estado inmunológico, y pueden favorecerse por el exceso de sudoración. Además los pacientes que han tenido verrugas plantares y palmares tienen 3 veces más posibilidades de desarrollar nuevas lesiones que los no afectados (Palomo, 2000. *Podoscopio*, 1 (11): 24-32; Lipke, 2006. *Clinical Medicine & Research*, 4(4), 273-293). Son lesiones habitualmente pequeñas, y debido a la presión que ejerce el cuerpo sobre las plantas de los pies, puede formarse un endurecimiento de la piel encima de la verruga. Pueden ser dolorosas o no serlo, según su tamaño, tiempo de evolución, localización y subtipo de virus del papiloma humano. En ocasiones se agrupan dando lugar a placas engrosadas con superficie queratósica que se denominan verrugas en mosaico. Las VP se diferencian a menudo de los helomas al observarse por un lado los puntos negruzcos en su superficie, y por otro lado al analizarse las líneas cutáneas: Los pies, al igual que las manos, están cubiertos de estas estrías comúnmente llamadas huellas dactilares. Cuando se presentan verrugas plantares, estas líneas rodean a la lesión, mientras que en lesiones diferentes a las VP, el ADN celular no se altera y las líneas continúan por encima de ella. Además, las VP tienden a causar dolor al aplicar presión a los lados de la lesión más que directamente; los helomas tienden a hacerlo de manera opuesta y duelen al presionarlos directamente y no por sus laterales. Las zonas más comunes de la aparición de las VP son bajo las cabezas metatarsales, lateral de primer dedo y talón. Se transmiten comúnmente en baños y piscinas públicas (al ir descalzos), al compartir zapatos, etcétera.

Las verrugas anogenitales (condilomas) tienen características y potencial oncogénico variables. Entre 30 y 40 de los VPH se transmiten típicamente por contacto sexual, infectando la región anogenital. Algunos tipos de VPH que son transmitidos por vía sexual

(como los tipos 6 y 11) pueden causar verrugas genitales, aunque otros tipos de VPH que pueden infectar los genitales no causan signos apreciables de infección.

Además, una persistente infección con un subgrupo de cerca de 13 VPH transmitidos sexualmente, llamados «de alto riesgo», incluyendo a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 —que son diferentes de los que causan verrugas— pueden favorecer el desarrollo de:

- CIN (neoplasia cervical intraepitelial),
- VIN (neoplasia vulvar intraepitelial),
- PIN (neoplasia peneana intraepitelial), o
- AIN (neoplasia anal intraepitelial).

Éstas son lesiones precancerosas y pueden progresar a cáncer invasivo. Una infección por VPH es un factor necesario en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer de cérvix.

Varios tipos de VPH, particularmente el tipo 16, han sido hallados asociados con carcinoma orofaríngeo de células escamosas, una forma de cáncer de cabeza y cuello.

De hecho, existen evidencias de que un gran número de cánceres tienen su origen en la infección por VPH (Zur Hausen 1996. *Biochim Biophys Acta* Oct 9;1288(2):F55-F78), entre los cuales se incluyen: cáncer del cuello del útero (cervicouterino) y cáncer de varios órganos tales como mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, uretra, e incluso cáncer de piel. Trabajos recientes sobre tumores de estirpe melanocítica dan a este virus un relevante rol, sobre todo en los aspectos evolutivos de la enfermedad (Dreau *et al.*, 2000. *Annals of Surgery* 231:664-671). Los cánceres inducidos por VPH con frecuencia tienen secuencias virales integradas en el ADN celular. Se conoce que algunos de los genes "tempranos" de VPH, como E6 y E7, actúan como oncógenos promoviendo el crecimiento tumoral y la transformación a malignidad. La proteína p53 previene el crecimiento celular en presencia de ADN dañado primariamente a través del dominio de la proteína X asociada con BCL-2 (BAX) (que bloquea los efectos de la antiapoptosis del receptor BCL-2 mitocondrial). Además, el p53 también sobreexpresa la proteína p21, bloqueando la formación del complejo ciclina D/Cdk4, y así previniendo la fosforilación de RB y, a su vez, haciendo titubear la progresión del ciclo celular por prevenir la activación de E2F. Abreviando, p53 es un gen supresor tumoral que detiene el ciclo

celular, cuando hay ADN dañado. Las proteínas E6 y E7 trabajan inhibiendo los genes supresores de tumores; en tal proceso, E6 inhibe p53, mientras E7 inhibe a p53, p21, y a RB.

Se considera que una historia de infección con uno o más tipos de VPH de alto riesgo es un prerequisite para el desarrollo de cáncer de cérvix; de acuerdo a la "Sociedad Estadounidense de Cáncer, ACS", las mujeres sin historia de virus no desarrollan ese tipo de cáncer. La mayoría de las infecciones de VPH son resueltas rápidamente por el sistema inmune y no progresan a cáncer de cérvix. Debido a que el proceso de transformar células cervicales normales en cancerosas es lento, el cáncer ocurre en personas que han sido infectadas con HPV por un largo tiempo, usualmente una década o más.

- 10 Los VPH sexualmente transmitidos también pueden causar la mayor parte de los cánceres anales y aproximadamente el 25% de los cánceres de boca y garganta (orofaringe). Este último comúnmente se presenta en el área de las amígdalas, y el VPH se enlaza con el incremento de cáncer oral en no fumadores.

- 15 Los tipos de VPH 6 y 11 pueden causar una rara condición conocida como papilomatosis laríngea recurrente (una papilomatosis respiratoria), en donde las verrugas se forman en la laringe o en otras áreas del tracto respiratorio. Esas verrugas pueden recurrir frecuentemente, y requerir repetidas intervenciones quirúrgicas, pueden interferir con la respiración, y en casos extremadamente raros progresar hacia cáncer.

- 20 Respecto a los tratamientos, no existen antivíricos específicos para el VPH (Gilaberte y Puig, 2000. *Farmacia Profesional*, 14 (12): 76-81), y los distintos tratamientos de que se disponen por lo general están dirigidos a intentar destruir todas las células infectadas por el virus o lograr que el propio sistema inmunitario del individuo lo realice.

- 25 Su extirpación no es fácil ya que las verrugas tienen su propio sistema de irrigación sanguínea que causa sangrados abundantes e incluso pueden regenerarse con mayor virulencia. Adicionalmente puede comprometer a terminales nerviosos, por lo que su extracción o manipulación puede conllevar gran dolor.

- 30 Existen tratamientos basados en la aplicación de fórmulas con sustancias ácidas y otros queratolíticos, para eliminar las células infectadas por el virus, el tejido de la verruga, con varias aplicaciones. Por ejemplo, soluciones de ácido salicílico al 20-40%, fórmulas magistrales de gluteraldehído en forma de gel al 10% o de solución acuosa al 5-10%, retinoides tópicos como la tretinoína al 0.025 – 0.05% para el tratamiento de verrugas planas, nitrato de plata etc...

Entre otros muchos tratamientos disponibles se encuentran las técnicas destructivas (crioterapia, láseres ablativos como el láser de CO2 o de Erbio, electrocoagulación, escisión quirúrgica), fuentes de luz (láser de colorante pulsado, terapia fotodinámica), tratamientos basados en la inmunoestimulación e inmunomodulación (dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina), antimitóticos (bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina), inmunoterapia intralesional (vacunas contra VPH y triple vírica) e incluso tratamientos sistémicos con retinoides, y cimetidina. (Becelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy).

- 10 En la última revisión Cochrane de 2014 (Kwok C, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Tratamientos locales para las verrugas cutáneas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 2. Art. No.: CD001781. DOI: 10.1002/14651858.CD001781) se establece como única evidencia consistente para el tratamiento de las mismas las terapias basadas en ácido salicílico y crioterapia agresiva, donde las pruebas siguen siendo más
15 consistentes para el ácido salicílico, aunque sólo muestran un efecto terapéutico moderado.

Chicharro y Alonso (2007. *Revista Española de Podología*, 18: 218-22) aconsejan comenzar por las modalidades más sencillas, menos dolorosas y menos costosas; así, la primera línea de actuación serían los queratolíticos, destacando el ácido salicílico (20 – 40%), por su alta eficacia y su fácil aplicación con una tasa de curación entre el 60% y 80% (Gibbs y Harvey, 2003. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):CD00178); Llorente et al., 2003. *Podoscopia*, 22: 4-
20 12; Llarden et al., 2006. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 13, 45-54).

En la segunda línea de actuación está la crioterapia (aplicación de nitrógeno líquido a -196 °C) con la que se elimina hasta el 80% de verrugas plantares tipo mirmecia y un 50% en verrugas tipo mosaico. En la tercera línea de actuación se incluirían, entre otros, los
25 citotóxicos (bleomicina intralesional y podofilino), los inmunomodulares (iniquimod, cimetidina), 5-fluorouracilo (sólo o combinado con ácido salicílico), inmunoterapia tópica con sensibilizadores tópicos como el dinitroclorobenceno, sulfato de zinc tópico, interferón, antígeno cándida intralesional, terapia fotodinámica y la escisión quirúrgica o mediante láser. Estos tratamientos se suelen utilizar en verrugas recalcitrantes cuando han fallado la
30 primera y segunda línea de actuación (Micali et al., 2004. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5: 311-317; Dall'Oglio F, D'Amico V, Nasca M, Micali G. 2012. *Am. J. Clin. Dermatol.* 13:73-96). Las recurrencias son muy comunes con la gran mayoría de los tratamientos ya que frecuentemente no logran eliminar el virus completamente (Gibbs et al., 2003. *Cochrane Database Syst Rev*. (3):CD00178)

En los últimos años diferentes publicaciones entre las cuales destacamos publicaciones realizadas por los autores de la presente invención (Padilla L, del Boz J, Fernández Morano M, Arenas-Villafranca J, de Troya M. *Successful treatment of periungual warts with topical cidofovir. Dermatol. Ther.* 2014;27:337-42; Fernández Morano T, del Boz J, González Carrascosa M, Tortajada B, de Troya M. *Topical cidofovir for viral warts in children. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1480-90; Padilla España L, Del Boz J, Fernández Morano T, Arenas Villafranca J, de Troya Martín M. *Topical Cidofovir for plantar warts. Dermatol Ther.* 2014;27:89-93) han demostrado la utilidad de un antiviral, el cidofovir, en el tratamiento de las infecciones originadas por VPH. El cidofovir es un análogo citidínico que inhibe la acción de la ADN-polimerasa de diferentes virus, y si bien su indicación aprobada es (mediante infiltración por vía intravenosa) para el tratamiento de la coriorretinitis por citomegalovirus en pacientes infectados por el VIH, se ha usado de forma tópica (mediante formulación magistral, en forma de crema) consiguiendo elevadas tasas de curación en diferentes tipos de verrugas víricas (sobre todo en verrugas originadas por VPH), y con mínima incidencia de efectos adversos asociados a su uso (siendo en su inmensa mayoría efectos adversos leves y pasajeros). La mayor limitación para extender su uso es el coste económico de dicho tratamiento y el desabastecimiento de esta sustancia en algunos países.

Por lo tanto, dada la gran incidencia de las infecciones por VPH, de las verrugas y, especialmente, de las infecciones mucocutáneas por VPH, la variabilidad de tratamientos sin efectividad asegurada, las posibles molestias ocasionadas (dolor, picor, sobreinfecciones...) tanto al tener la lesión como tras la aplicación de algunos tratamientos, el deterioro de la calidad de vida por incapacidades funcionales y laborales, así como los costes de los tratamientos y bajas, sigue siendo importante encontrar un tratamiento alternativo para las infecciones por virus de VPH que sea capaz de eliminar las lesiones mucocutáneas con una afectación mínima de los tejidos normales originando por tanto las menores molestias posibles al paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de un análogo del ión pirofosfato, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH. Alternativamente, se refiere a un análogo del ión pirofosfato para su uso en la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con infección por VPH.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el análogo del ión pirofosfato es el ácido fosfonoformico o foscarnet, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier

sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

- En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales, o cualquiera de sus combinaciones. Alternativamente se refiere un análogo del ión pirofosfato, y más preferiblemente el foscarnet, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales, o cualquiera de sus combinaciones
- En otra realización aún más preferida, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una infección mucocutánea.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una verruga común, una verruga palmo-plantar, una verruga periungueal, una verruga cutánea plana, o una verruga ano-genital.

- En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la vía de administración es la vía tópica.

- Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende un análogo del ión pirofosfato según el primer aspecto de la invención o según cualquiera de sus realizaciones preferidas, en particular con referencia a la realización donde el análogo del ión pirofosfato es el ácido fosfonoformico o foscarnet, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

La composición puede comprender, además un vehículo farmacéuticamente aceptable, y más preferiblemente es una composición farmacéutica. En otra realización preferida la composición farmacéutica comprende, además, excipientes.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además
5 comprende otro principio activo. Más preferiblemente, el principio activo se selecciona de entre ácidos como el salicílico, láctico, glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización más preferida principio activo adicional se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico,
10 interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina y cualquiera de sus combinaciones.

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende un análogo del ión pirofosfato según el primer aspecto de la invención o según cualquiera de sus realizaciones preferidas,
15 o la composición del segundo aspecto de la invención o según cualquiera de sus realizaciones preferidas.

En otra realización preferida de la invención, la forma farmacéutica se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización
20 más preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica es un gel. En otra realización más preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica es una espuma.

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- 25 • un componente A, que comprende la composición o o la forma farmacéutica según cualquiera de los aspectos precedentes, y
- un componente B, que comprende, al menos, otro principio activo.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el principio activo del componente B se selecciona de entre un agente ácido, el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o
30 cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el principio activo del componente B se selecciona de entre el ácido salicílico,

tretitoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o una combinación de los mismos.

Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a un parche o apósito, parche o apósito de la invención, que comprende una composición de la invención, una forma farmacéutica de la invención, o una preparación combinada de la invención según cualquiera de los aspectos o realizaciones preferidas descritas anteriormente..

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el parche es almohadillado.

Un **sexto aspecto** de la invención se refiere a un kit de partes o preparación combinada, de ahora en adelante kit de partes o preparación combinada de la invención, que comprende dos componentes:

a) un componente A, que comprende la composición de la invención, y

b) un componente B, que comprende otro principio activo, y que preferiblemente el principio activo se selecciona de entre un agente ácido (como el ácido láctico o el ácido salicílico), el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización más preferida el componente B se selecciona de entre el ácido salicílico, tretitoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o una combinación de los mismos.

Un **séptimo aspecto** de la invención se refiere al uso de una composición de la invención, de una forma farmacéutica de la invención, de una preparación combinada de la invención, de un parche o apósito de la invención, o de un kit de partes de la invención, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH. Alternativamente, se refiere a la composición de la invención, la forma farmacéutica de la invención, la preparación combinada de la invención, el parche o apósito de la invención, el kit de partes de la invención, para su uso para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga

común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una infección mucocutánea.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una verruga común, una verruga palmo-plantar, una verruga periungueal, una verruga cutánea plana, o una verruga ano-genital.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la vía de administración de la composición o de la forma farmacéutica, de una preparación combinada, de un parche o apósito, o de un kit de partes, es la vía tópica.

Aún otra realización de la invención, se refiere a la composición de la invención, a una forma farmacéutica de la invención, a una preparación combinada de la invención, a un parche o apósito de la invención, o a un kit de partes de la invención, para su uso vía tópica en la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH. Preferiblemente, la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales o cualquiera de sus combinaciones.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Evolución de la lesión del paciente del ejemplo 2: inicial (A) y después del tratamiento (B).

Figura 2. Evolución de la lesión del paciente del ejemplo 3: inicial (A) y después del tratamiento (B).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El efecto antiviral de los análogos de pirofosfonato, tales como el ácido fosfonofórmico (PFA) y sus análogos y derivados inhibiendo las replicaciones de varios virus, es conocido desde hace tiempo (Ver las patentes US Nos. 5.072.032 y 5.183.812 de McKenna; D. W. Hutchinson, y col., Synthesis and Biochemical Properties of Some Pyrophosphate Analogues, Biophosphates and Their Analogues - Synthesis. Structure, Metabolism and Activity, K.S. Bruzik y W. J. Stec (Eds.), Elsevier Science Publishers, B. V., 1987, 441-450; y Helgstrands y col., Science, 201: 819-821 (1978)). Se ha descrito que el fosfonoformiato de trisodio (PFA, Foscarnet), un análogo de pirofosfato, inhibe la transcriptasa reversa VIH (VIH, RT) con un ID₅₀ próximo a 1 µm, y también se ha descrito que inhibe varias polimerasas de DNA de virus herpes, incluyendo la polimerasa de ADN del CMV. Ver, la patente US No. 5.072.032). Las patentes nº 4.386.081 y 4.591.583 de Helgstrand et al. dan a conocer ésteres de ácido fosfonofórmico de alquilo, alquilenos, alcoxi y grupos cíclicos y aromáticos relacionados, y algunos de dichos grupos se ha demostrado que inhiben el virus del herpes y las funciones y multiplicación intracelular del virus influenza. La patente U.S. nº 5.194.654 de Hosteller et al. da a conocer derivados fosfolipídicos de fosfonoácidos, su incorporación en liposomas y su utilización como agentes selectivos antivirales y antiretrovirales.

Sin embargo, pese a que son conocidos desde hace tiempo, no se ha propuesto el empleo de análogos del ión pirofosfato para el tratamiento de las enfermedades provocadas por la infección del VPH.

Los autores de la presente invención han identificado el efecto terapéutico de los análogo del ión pirofosfato, y específicamente del foscarnet, frente a enfermedades producidas por infecciones del virus del papiloma humano, y especialmente frente a las infecciones mucocutáneas, siendo una alternativa a los tratamientos actuales.

Este tratamiento presenta las aparentes ventajas de ser un antiviral efectivo aplicado tópicamente sobre las infecciones mucocutáneas causadas por el HPV, que además ofrece la posibilidad de una cómoda aplicación sólo sobre la zona afecta, sin efectos secundarios destacables hasta el momento y a un coste bajo. Además, en forma tópica, no presenta los efectos adversos propios de su administración sistémica.

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de un análogo del ión pirofosfato, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH. Alternativamente, se refiere a un

análogo del ión pirofosfato para su uso en la prevención, alivio o tratamiento una enfermedad relacionada con infección por VPH.

Además del fosfonoformato y fosfonoacetato, que son fuertes inhibidores, entre otros análogos, el 2-fosfonopropionato, 2-fenilfosfonoacetato, oxalato, carbonildifosffato, metanohidroxi-difosfonato e hipofosfato también inhiben la actividad ADN-polimerasa del HSV-1.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el análogo del ión pirofosfato es el ácido fosfonoformico o foscarnet, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización aún más preferida, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una infección mucocutánea.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una verruga común, una verruga palmo-plantar, una verruga periungueal, una verruga cutánea plana, o una verruga ano-genital.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad está relacionada con una infección mucocutánea, preferiblemente molusco contagioso.

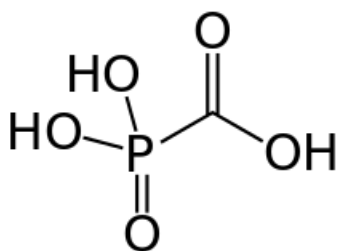
El molusco contagioso o *molluscum contagiosum* es una infección viral benigna, causada por un virus miembro de la familia de los *Poxvirus*, que afecta habitualmente a niños entre 2 y 5 años con tasas de incidencia de entre el 5 y el 8%. Afecta también a individuos adultos sexualmente activos y los pacientes con infección por VIH presentan especial predisposición a esta infección.

Se trata de una infección común en niños y ocurre cuando un niño entra en contacto directo con una lesión. Se observa con frecuencia en la cara, el cuello, las axilas, los brazos y las manos, aunque se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, con excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies.

- 5 El virus se puede diseminar a través del contacto con objetos contaminados, tales como toallas, ropas o juguetes. El virus también se propaga por contacto sexual.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la vía de administración es la vía tópica.

- 10 En esta memoria se entiende por “ácido fosfonofórmico” o “foscarnet” la base conjugada del ácido fosfonoformico $\text{HOOC-PO}_3\text{H}_2$, o un tautómero, un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un derivado o un profármaco del mismo. Es un antiviral utilizado para las infecciones por citomegalovirus, especialmente para las retinitis ocasionadas por citomegalovirus en personas inmunodeprimidas y/o resistencia a ganciclovir. Tiene de de fórmula (I):



15

Fórmula (I)

La nomenclatura IUPAC es ácido fosfonofórmico, y de número CAS 63585-09-1.

- 20 Análogos del ión pirofosfato, y en concreto del ácido fosfonoformico (Foscarnet), son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, pero sin limitarnos, derivados de ácido fosfonofórmico conteniendo azufre, que son obtenidos por sustitución de uno o más de los cinco átomos de oxígeno de la molécula de fosfonoformiato original por un átomo de azufre, como por ejemplo, los descritos en la solicitud de patente europea EP 99933950: $\text{Na}_3\text{TPTFA}_4$; $\text{Na}_3\text{TPDTFA}_5$, NaTPFA_6 , NaTPTNFA_{10} ; NaTPTNFA_{101} , NaTPTNFA_{12} . Las patentes nº 4.386.081 y 4.591.583 de Helgstrand et al. dan a conocer ésteres de ácido fosfonofórmico de alquilo, alquilenos, alcoxi y grupos cíclicos y aromáticos relacionados. La
- 25 patente U.S. nº 5.194.654 de Hosteller et al. da a conocer derivados fosfolipídicos de fosfonoácidos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente

aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

El término “medicamento”, tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es una enfermedad proliferativa, preferiblemente es una enfermedad proliferativa de la piel o mucosas, aún más preferiblemente es una infección por virus del papiloma humano, y aún mucho más preferiblemente es una verruga.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, FORMA FARMACÉUTICA DE LA INVENCIÓN

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende un análogo del ión pirofosfato según el primer aspecto de la invención.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes y otras sustancias incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma

tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

- 5 La composición puede comprender, además un vehículo farmacéuticamente aceptable, y más preferiblemente es una composición farmacéutica. En otra realización preferida la composición farmacéutica comprende, además, excipientes.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende otro principio activo. Más preferiblemente, el principio activo se selecciona de
 10 entre ácidos como el salicílico, láctico, glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización más preferida principio activo adicional se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o cualquiera de
 15 sus combinaciones.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una
 20 enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende un análogo del ión pirofosfato según el primer aspecto de la invención, o la composición farmacéutica de la invención.
 25

En otra realización preferida de la invención, la forma farmacéutica se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización
 30 más preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica es un gel. En otra realización más preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica es una espuma.

En esta memoria se entiende por “forma farmacéutica” la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

5 Un “emplasto” o “parche” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

10 Un “ungüento” o “pomada” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y se aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de por ciento de agua. También se denomina ungüento hidrofílico cuando contiene una base lavable o removible con agua.

15 Una “pasta” es una forma farmacéutica que consiste en una forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

20 Una “crema” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al por ciento.

25 Una “solución” es una forma farmacéutica que consiste en un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles.

30 Una “suspensión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles.

Una “emulsión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema heterogéneo, generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa

está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua / aceite o aceite / agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar

5 en la fase externa o interna.

Una “loción” es una forma farmacéutica que se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.

Un “linimento” es una forma farmacéutica que consiste en una presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.

10

Una “jalea” es una forma farmacéutica que consiste en un coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general esta constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son: la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerinados, derivados sintéticos o sustancias naturales como la carboximetilcelulosa.

15

Un “gel” es una forma farmacéutica que consiste en preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un liquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase liquida.

Una “espuma” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.

20

El “polvo” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

Las composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o tópica.

25

Preferiblemente, la administración de las composiciones de la invención es tópica. La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia del mamífero. En el sentido

30

utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad (o concentración) del análogo del ión pirofosfato que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los

5 "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, de ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- 10 • un componente A, que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 6-11, o una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, y
- un componente B, que comprende, al menos, otro principio activo.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el principio activo del componente B se selecciona de entre un agente ácido, el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o

15 cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el principio activo del componente B se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o una combinación de los mismos.

20 *PARCHE DE LA INVENCION*

Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a un parche o apósito, parche o apósito de la invención, que comprende una composición de la invención, una forma farmacéutica de la invención, o una preparación combinada de la invención.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el parche es almohadillado.

25 *KITS Y PREPARACIÓN COMBINADA DE LA INVENCION*

Un **sexto aspecto** de la invención se refiere a un kit de partes o preparación combinada, de ahora en adelante kit de partes o preparación combinada de la invención, que comprende dos componentes:

- un componente A, que comprende la composición de la invención, y

b) un componente B, que comprende otro principio activo, y que preferiblemente el principio activo se selecciona de entre un agente ácido (como el ácido láctico o el ácido salicílico), el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 Debe enfatizarse que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición verdadera, para poder encontrarse disponibles para su aplicación combinada, separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta
10 necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes. Los componentes de la preparación combinada pueden administrarse de manera separada, simultánea o secuencial.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el kit además comprende adicionalmente:

- 15 c) un apósito.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los elementos (b) y/o (c) del kit de la invención se integran en el parche o apósito de la invención.

- En otra realización más preferida el componente B se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferón, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o una combinación de los mismos.
20

- Un **séptimo aspecto** de la invención se refiere al uso de una composición de la invención, de una forma farmacéutica de la invención, de una preparación combinada de la invención, de un parche o apósito de la invención, o de un kit de partes de la invención, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad
25 relacionada con una infección por VPH.

- En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama,
30 próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-

genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una infección mucocutánea.

- 5 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una verruga común, una verruga palmo-plantar, una verruga periungueal, una verruga cutánea plana, o una verruga ano-genital.

- 10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la vía de administración de la composición o de la forma farmacéutica, de una preparación combinada, de un parche o apósito, o de un kit de partes, es la vía tópica.

- 15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de una composición de aplicación tópica de Foscarnet

- 20 GEL DE FOSCARNET PARA USO TÓPICO

El principio activo se encuentra disuelto al 2% en un gel de hipromelosa tamponado para pH 7,4 con tampón fosfato, y añadido de parabenos para preservar de contaminaciones microbilógicas.

Foscarnet.....2%

- 25 Parahidroxibenzoato de metilo:..... 0,08%

Parahidroxibenzoato de propilo..... 0,02%

Lauril sulfato sódico.....4%

Hipromelosa en cantidad necesaria para conseguir la consistencia deseada.

Tampón fosfato para mantener pH 7,4

Una vez elaborado se mantienen en frío (4°C), con una estabilidad teórica de 6 meses.

Ejemplo 2 Ensayos en pacientes.

5 *Ejemplo 2.1*

Mujer 53 años con lesión en pulpejo tercer dedo mano derecha desde 2012. Tratamientos previos sin respuesta con crioterapia, electrocuretaje, ácido salicílico e imiquimod. Inicio de foscarnet tópico gel 2% el 08-01-2014, 2 veces al día con resolución de la lesión a las 6 semanas (ver figura 1)

10 *Ejemplo 2.2*

Niña de 9 años de edad. Lesión queratósica verrugosa periungueal dedo pulgar de la mano derecha desde enero 2012. Tratamientos previos sin resultado: crioterapia, imiquimod, veregen crema y zinc oral. Inicio foscarnet tópico gel 2% en septiembre de 2013 con 1 aplicación por la noche, con resolución en 3 semanas sin efectos secundarios (ver figura 2).

15

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de un análogo del ión pirofosfato, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una enfermedad relacionada con una infección por VPH.
- 5 2. El uso de un análogo del ión pirofosfato según la reivindicación 1, donde dicho análogo es un derivado del ácido fosfonofórmico caracterizado por presentar la estructura de la molécula de fosfonoformiato, donde dicha molécula presenta uno o más de sus cinco átomos de oxígeno sustituidos con un átomo de azufre.
3. El uso según la reivindicación 2, donde dicho derivado se selecciona de la lista que
10 consiste en Na3TPTFA4; Na3TPDTFA5, NaTPFA6, NaTPTNFA10; NaTPTNFA101 y NaTPTNFA12
- 4.- El uso de un análogo del ión pirofosfato según la reivindicación 1, donde el análogo del ión pirofosfato se selecciona de la lista que consiste en fosfonoformato, fosfonoacetato, 2-fosfonopropionato, 2-fenilfosfonoacetato, oxalato, carbonildifosfato, metanohidroxidifosfonato e hipofosfato o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos,
15 isómeros, solvatos o cualquiera de sus combinaciones.
5. El uso de un análogo del ión pirofosfato según la reivindicación 1, donde el análogo del ión pirofosfato es el ácido fosfonoformico o foscarnet, o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos, isómeros, solvatos o cualquiera de sus combinaciones.
- 20 6.- El uso de un análogo del ión pirofosfato según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la enfermedad relacionada con una infección por VPH se selecciona de la lista que consiste en: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial anal, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de
25 estirpe melanocítica, verruga común, verruga palmo-plantar, verruga periungueal, verruga cutánea plana, verrugas ano-genitales (condilomas), epidermodisplasia verruciforme, papulosis bowenoide, hiperplasia focal epitelial (oral), papilomas orales, o cualquiera de sus combinaciones y donde el análogo del ión pirofosfato se administra opcionalmente vía tópica.
- 7.- El uso de un análogo del ión pirofosfato según la reivindicación 6, donde la enfermedad
30 relacionada con una infección por VPH es una infección mucocutánea y donde el análogo del ión pirofosfato se administra opcionalmente vía tópica.
- 8.- El uso de un análogo del ión pirofosfato según la reivindicación 6, donde la enfermedad relacionada con una infección por VPH es una verruga común, una verruga palmo-plantar,

una verruga periungueal, una verruga cutánea plana, o una verruga ano-genital y donde el análogo del ión pirofosfato se administra opcionalmente vía tópica.

9.- El uso de un análogo del ión pirofosfato según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la vía de administración del medicamento es la vía tópica.

5 10.- Uso de una composición que comprende un análogo del ión pirofosfato tal y como se define éste en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para los usos especificados en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11.- Uso de una composición según la reivindicación anterior, donde la composición además comprende otro principio activo.

10 12.- Uso de una composición según la reivindicación 11, donde el principio activo se selecciona de entre un agente ácido, el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o cualquiera de sus combinaciones.

15 13.- Uso de una composición según la reivindicación 11, donde el principio activo se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina, o cualquiera de sus combinaciones.

14.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde la composición es una composición farmacéutica.

20 15.- Uso de una forma farmacéutica que comprende un análogo del ión pirofosfato tal y como se define éste en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición tal y como se define esta en cualquiera de las reivindicaciones 10-14 para los usos especificados en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

25 16.- Uso de la forma farmacéutica según la reivindicación anterior, donde la forma farmacéutica se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.

17.- Uso de la forma farmacéutica según la reivindicación 16, donde la forma farmacéutica es un gel.

18.- Uso de la forma farmacéutica según la reivindicación 16, donde la forma farmacéutica es una espuma.

19.- Uso de una preparación combinada que comprende:

- un componente A, que comprende la composición tal y como se define esta en cualquiera de las reivindicaciones 10-14, o una forma farmacéutica tal y como se defina esta en cualquiera de las reivindicaciones 15-18, y
- un componente B, que comprende, al menos, otro principio activo,

para los usos especificados en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

20.- Uso de la preparación combinada según la reivindicación anterior, donde el principio activo del componente B se selecciona de entre un agente ácido, el glutaraldehído, un agente queratolítico, un agente inmunoestimulante, un inmunomodulador, un agente crioterápico o cualquiera de sus combinaciones.

21.- Uso de la preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 19-20, donde el principio activo del componente B se selecciona de entre el ácido salicílico, tretinoína, nitrato de plata, dinitroclorobenceno, ácido escuárico, interferon, imiquimod, cantaridina, bleomicina, 5-fluorouracilo, podofilotoxina o una combinación de los mismos.

22.- Uso de una parche o apósito que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 10-14 o una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 15-18, para los usos especificados en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

23.- Uso de un parche o apósito según la reivindicación anterior, donde el parche es almohadillado.

24.- Uso de una kit de partes que comprende el componente A según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 19-21, y adicionalmente,

a) el componente B según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 19-21, y/o

b) el parche o apósito según cualquiera de las reivindicaciones 22-23,

para los usos especificados en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

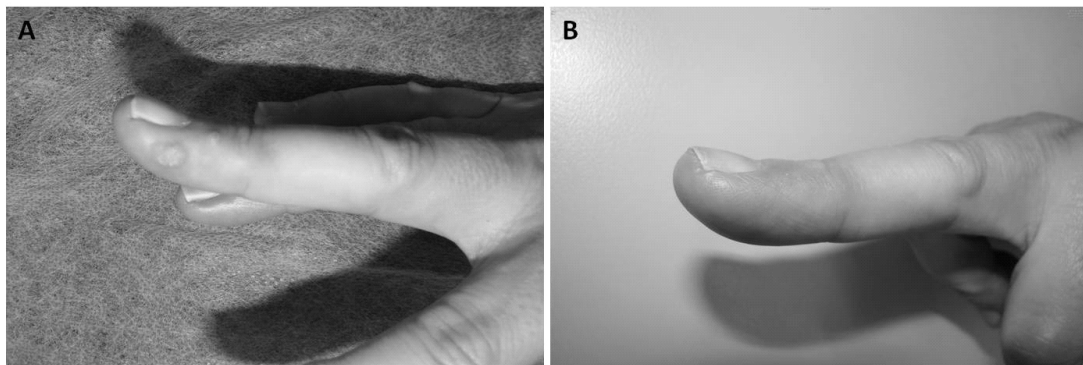


Fig.1

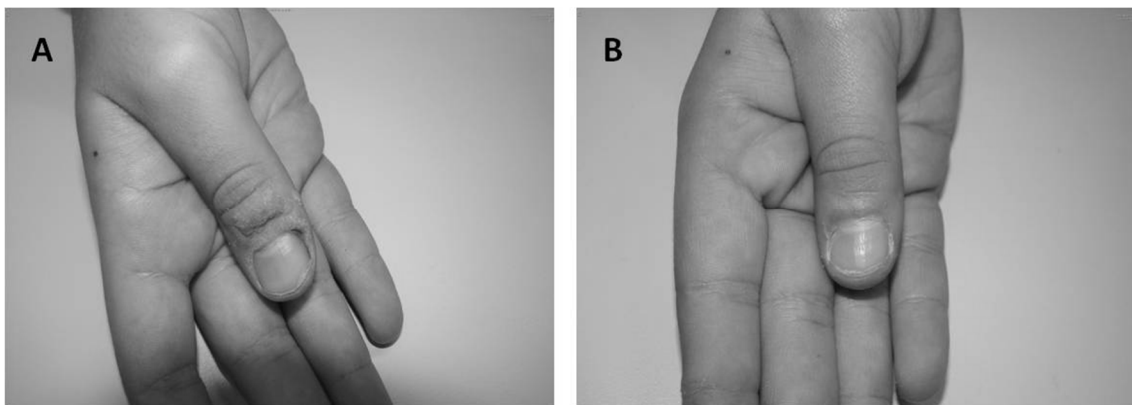


Fig.2