

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 880**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2010 PCT/AU2010/000255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10099580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10748238 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2403507**

54 Título: **Tratamiento de infección**

30 Prioridad:

05.03.2009 AU 2009900969

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

11.06.2018

73 Titular/es:

**MCCLOSKEY, JENNY COLLEEN (100.0%)
38 Woodroyd Street
Mount Lawley, Western Australia 6050, AU**

72 Inventor/es:

MCCLOSKEY, JENNY COLLEEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 880 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 infección

Campo de la invención

5 La invención se refiere en general a infecciones de tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación, tal como las zonas de transformación del cuello uterino y del ano, especialmente infecciones por el virus del papiloma humano (HPV). La invención se refiere también a adyuvantes que se han utilizado en vacunas contra el HPV que incluyen, pero no se limitan a AS04.

Antecedentes de la invención

10 La referencia a cualquier técnica anterior en la memoria descriptiva no es, ni se debe tomar como un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esta técnica anterior forma parte del conocimiento general común en Australia o en cualquier otra jurisdicción o de que se pueda esperar razonablemente que esta técnica anterior sea comprobada, comprendida y considerada como relevante por un experto en la técnica.

15 El cuello uterino es la parte inferior y más estrecha del útero donde se une con el extremo superior de la vagina. La parte descubierta del cuello uterino que se proyecta hacia la vagina se llama exocervix o ectocervix. La apertura del ectocervix se llama el orificio externo. Entre la cavidad uterina y el orificio externo se encuentra un conducto conocido como canal endocervical o endocervix.

Generalmente hay dos tipos de epitelio a lo largo del cuello uterino. La posición o situación de estos tipos puede cambiar debido a la remodelación cervical que ocurre, por ejemplo, durante la pubertad, la menopausia, el embarazo y el parto y el ciclo menstrual normal.

20 En general, el ectocervix está cubierto por un epitelio escamoso estratificado, mientras que el endocervix está cubierto por un epitelio columnar simple. La "unión escamocolumnar" es una región en la que el epitelio escamoso se yuxtapone con el epitelio columnar. Durante los tiempos de remodelación cervical, el epitelio columnar del endocervix se puede extender hacia el ambiente ácido severo de la vagina y sufrir metaplasia hasta un epitelio escamoso más resistente. A su vez, cuando el epitelio escamoso regresa al canal endocervical, el epitelio escamoso es reemplazado por un epitelio columnar simple. La zona entre la unión escamocolumnar original y la nueva unión escamocolumnar se denomina la "zona de transformación" (Rubin and Farber "Pathology". J.B. Lippincott Company 1988. Page 956). En las adolescentes, la zona de transformación se encuentra en la superficie externa del cuello uterino inmaduro y está más predispuesta a las infecciones que en las mujeres adultas. En las mujeres de edades avanzadas, la zona de transformación puede estar más alta en el canal cervical.

30 El epitelio ectocervical consiste en 4 capas: células basales sobre la membrana basal; células parabasales entre la capa de células basales y las capas de células maduras; una capa de células intermedias, poligonales y maduras; y células superficiales. También se puede ver en secciones histológicas una capa de células exfoliantes. Debajo de la membrana basal está el tejido conjuntivo. El epitelio endocervical en contraste es una capa de epitelio columnar compuesta de células secretoras de mucina en la parte superior del tejido conjuntivo. El canal endocervical puede 35 contener estructuras de cripta o de tipo cripta.

La zona de transformación es por sí misma particularmente vulnerable a los efectos de las infecciones, siendo la más conocida la infección por el virus del papiloma humano (HPV). Se ha estimado que 325 millones de mujeres tienen o lesiones subclínicas por HPV o lesiones clínicas relacionadas con el HPV. Se cree que la presencia de una infección persistente por HPV es un requisito previo para el desarrollo y mantenimiento del segundo y tercer grado de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN II-III), esto es, una displasia grave o precancerosa. La neoplasia intraepitelial cervical (CIN) puede ser de origen escamoso o glandular, pero es más común la neoplasia intraepitelial (IN) escamosa. La CIN I representa una neoplasia intraepitelial leve y las anomalías celulares están limitadas a un tercio basal del epitelio. La CIN II es neoplasia intraepitelial moderada limitada a los 2 tercios basales del epitelio y la CIN III es neoplasia intraepitelial grave que se extiende en más de los 2 tercios del epitelio, posiblemente en el espesor completo. 45

De los tipos genitales que afectan a los seres humanos, los tipos de alto riesgo tales como HPV 16, HPV 18, HPV 45 y HPV 31 están relacionados con el desarrollo de displasia de bajo y alto grado y con el cáncer de cuello uterino. Se han encontrado cepas oncogénicas de HPV en el 99,7 % de los cánceres de cuello uterino. Se asocian también con el carcinoma vulvar, anal y peniano. Los tipos de bajo riesgo tales como HPV 6 y HPV 11 se asocian con las verrugas genitales y la neoplasia intraepitelial de bajo grado. 50

El tratamiento actual de la neoplasia intraepitelial cérvicouterina severa es mediante la extirpación quirúrgica de las zonas del cuello uterino que posiblemente pueden estar involucradas. El tratamiento requiere inicialmente citología, colposcopia y biopsia, y después un tratamiento quirúrgico tal como escisión con láser, escisión con asa o criocoagulación del cuello uterino. Sin embargo, estos tratamientos más radicales se asocian con un mayor riesgo de complicaciones incluyendo estenosis del cuello uterino, constricción y sellado completo del orificio, endometriosis pélvica después de hematómetra, menstruación dolorosa y prolongada, eversión excesiva del epitelio columnar, 55

infección, hemorragia, dolor, morbilidad psicológica, infertilidad y un cuello uterino incompetente. E incluso después del tratamiento, la enfermedad puede reaparecer e incluso evolucionar hasta un cáncer invasivo. El parto prematuro también se reconoce ahora como una complicación.

5 En contraste, actualmente no hay disponible ningún tratamiento fiable y efectivo para las mujeres que han sido diagnosticadas con una infección por HPV, usualmente durante su prueba de Papanicolaou de rutina, pero que son asintomáticas o tienen sólo lesiones de bajo grado. La práctica de rutina es simplemente monitorizar a la mujer para detectar signos de evolución. Sin embargo, esta estrategia no es satisfactoria al menos por dos razones:

10 1. Algunas mujeres se sienten angustiadas por tener anomalías en la prueba de Papanicolaou, aunque no se consideren serias. Para aliviar sus preocupaciones, muchas mujeres con lesiones de bajo grado se someten a un tratamiento innecesario con los métodos más radicales reservados para una neoplasia intraepitelial grave.

2. En ausencia de tratamiento, es más difícil asegurar que la mujer participe en un seguimiento y monitorización adicional de la posible evolución hasta una enfermedad de alto grado.

15 Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento de la infección en fase temprana antes de que aparezcan complicaciones de la infección. Este tratamiento necesita ser menos invasivo y radical que los disponibles actualmente para el tratamiento de la enfermedad en fase tardía.

20 A la vista de la gran amplitud del problema de la infección por HPV en todo el mundo, la investigación se ha enfocado en la prevención. Este enfoque ha visto el desarrollo satisfactorio de dos vacunas - Cervarix™, fabricado por GlaxoSmithKline, y Gardasil™ por Merck & Co. Cervarix™ se crea utilizando proteínas de la cápside vírica de HPV, que una vez administradas inducen la formación de anticuerpos neutralizantes. Además, Cervarix™ se formula con AS04, un adyuvante patentado del que se ha publicado que refuerza la respuesta del sistema inmunitario durante un período de tiempo más prolongado aumentando la respuesta inmunitaria humoral y aumentando el número de células B de memoria inmunitaria (Vaccine 24, 14 August 2006). AS04 es un adyuvante que es una combinación de hidróxido de aluminio estándar y monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL-Corixa, Missouri, MO. USA), un derivado de la molécula de lípido A que se encuentra en bacterias gram-negativas y un potente estimulante del sistema inmunitario.

30 Sin embargo, las vacunas tales como estas tienen dos limitaciones clave. La primera es que Cervarix™ y Gardasil™ son ambas vacunas preventivas, no terapéuticas, y por lo tanto no tendrán ningún efecto sobre las infecciones ya establecidas. La segunda limitación es que la inmunidad contra el HPV es específica de tipo. Así que, aunque estas vacunas bloquearán la infección con las cepas de HPV más comunes que causan cáncer, la vacunación con las vacunas actuales no bloqueará completamente la infección por cepas de HPV que causan cáncer de cuello uterino distintas de las HPV 16, 18, y en el caso de Cervarix™, también distintas de HPV 31 y 45.

El documento US 2008226672 divulga una composición adyuvante que comprende monofosforil lípido A o un derivado de monofosforil lípido A adsorbido sobre una partícula de sal de aluminio.

35 El documento WO 03026681 se ocupa de la inactivación *in situ* del virus del papiloma humano (HPV) en el cuello uterino y en el canal anal.

40 Didierlaurent A.M. et al. ('AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity' The journal of Immunology, 2009, Vol 183, no. 10, pages 6186-6197) describen un sistema adyuvante 04 (AS04) que comprende el agonista de TLR4 MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A) y una sal de aluminio, que se utiliza en la vacuna Cervarix contra el virus del papiloma humano (HPV) en un estudio para aclarar el mecanismo de acción de AS04 en células humanas y en ratones.

El documento WO 1998/015287 describe una composición de vacuna que comprende alúmina, un antígeno, una fracción de saponina inmunológicamente activa y un esteroide.

45 Un objetivo de la invención es por lo tanto intentar reducir las complicaciones de la infección por HPV, la incidencia de displasia del cuello uterino (todas las fases) y de cánceres de cuello uterino, y evitar tratamientos más radicales mediante el tratamiento temprano de la infección.

50 Se entiende que otros tejidos que tienen zonas de transformación pueden ser también más vulnerables a la infección y se podrían beneficiar de un tratamiento para la infección en una fase temprana. El ano, por ejemplo, también es particularmente vulnerable a los efectos de la infección por HPV en la zona de transformación donde las células escamosas estratificadas del borde anal cambian a células epiteliales columnares del recto. El tratamiento actual para la neoplasia intraepitelial anal es o la extirpación quirúrgica o, en muchos casos, tratamiento observacional de si hay una infección grave focal o de múltiples cuadrantes. Es observacional en muchos casos donde no es extensivo. Si la displasia es muy grave e involucra toda la circunferencia del canal anal, el tratamiento quirúrgico consiste en extirpar toda la zona y realizar una colostomía. Debido a que la operación es tan radical, y no se conoce la duración del tiempo para evolucionar desde la displasia anal al cáncer anal, normalmente se realiza una estrategia

observacional y se trata al individuo cuando aparece el cáncer. Esta es obviamente una estrategia insatisfactoria para los individuos con infección en fase temprana, que simplemente deben sentarse y esperar a ver si desarrollan cáncer u otras complicaciones de la infección por HPV.

5 Otros tejidos propensos a la metaplasia y que tienen zonas de transformación incluyen la garganta, donde el epitelio columnar es reemplazado por epitelio escamoso, el esófago, donde el epitelio escamoso es reemplazado por epitelio columnar y la vejiga urinaria, donde el epitelio transicional es reemplazado por epitelio escamoso.

10 Se entiende también que las infecciones de las zonas de transformación pueden ser debidas a otros microorganismos distintos del HPV. Otras infecciones pueden incluir la infección vírica con virus del herpes simple (HSV), infecciones bacterianas con *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Streptococcus Sp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Neisseria gonorrhoeae*, infecciones fúngicas causadas por un crecimiento excesivo de *Candida albicans* y otras especies de *Candida*, infecciones por protozoos con *Trichomonas vaginalis*.

15 A la vista de los diferentes tejidos que pueden necesitar el tratamiento de la infección de la zona de transformación, y a la vista de los diferentes microorganismos que pueden ser el agente infeccioso, existe la necesidad de un tratamiento que tenga una aplicación amplia.

Sumario de la invención

20 La invención busca al menos minimizar uno o más de los problemas o limitaciones mencionados anteriormente. El método divulgado en la presente memoria incluye las etapas de seleccionar un individuo que tenga una infección de tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación; y poner en contacto el tejido con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como un adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado, o de hidróxido de aluminio o de monofosfolípido A 3'-desacilado.

25 En la presente divulgación se proporciona un método para tratar a un individuo que tiene una infección por HPV del cuello uterino que incluye la etapa de poner en contacto el tejido infectado dentro de la zona de transformación del cuello uterino o adyacente a la zona de transformación del cuello uterino del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como un adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado.

30 En la presente divulgación se proporciona un método para minimizar la incidencia de una complicación de una infección por HPV del cuello uterino en un individuo que incluye la etapa de seleccionar un individuo que tenga una infección por HPV del cuello uterino y poner en contacto el tejido infectado dentro de una zona de transformación del cuello uterino o adyacente a una zona de transformación del cuello uterino del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado.

35 En una realización, se proporciona una composición terapéutica o farmacéutica que incluye una sustancia útil como un adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado, siendo caracterizada la composición porque la composición no incluye ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria.

40 En particular, en una realización se proporciona una composición terapéutica o farmacéutica formulada para administración tópica, incluyendo la composición una sustancia útil como un adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL); y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo caracterizada la composición porque la composición no incluye ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria.

45 En la presente divulgación se proporciona un kit o dispositivo que incluye una composición descrita anteriormente.

Aún en otras realizaciones, se proporciona el uso de una composición como se ha descrito anteriormente en la fabricación de medios para tratar una infección en un individuo.

Descripción detallada de las realizaciones

50 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones, se debe entender que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Al contrario, la invención se destina a cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones.

Los expertos en la técnica reconocerán muchos usos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la

presente memoria, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los usos y materiales descritos.

5 Se debe entender que la invención descrita y definida en esta memoria descriptiva se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características individuales mencionadas o evidentes a partir del texto o dibujos. Todas estas diferentes combinaciones constituyen varios aspectos alternativos de la invención.

Como se usa en esta memoria, excepto cuando el contexto requiera otra cosa, el término "comprender" y las variaciones del término, tales como "que comprende", "comprende" y "comprendido", no pretenden excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

10 Como se expone en la presente memoria, el AS04 (que está compuesto de una sal de aluminio y un inmunoestimulante, monofosfolípido 3'-desacilado) y las composiciones relacionadas se han utilizado en vacunas como un coadyuvante para potenciar las respuestas inmunitarias inducidas por un inmunógeno contenido en la vacuna para proteger contra infecciones víricas. En estas aplicaciones, el individuo es normalmente uno que no tiene una infección.

15 Se ha encontrado sorprendentemente un nuevo uso para AS04 y composiciones relacionadas en la forma de una quimioterapia para el tratamiento de infecciones víricas. Específicamente, se ha encontrado que una infección por HPV puede ser eliminada administrando AS04 y composiciones relacionadas al tejido que define una zona de transformación del cuello uterino.

20 Además, se ha encontrado que no se requiere ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria. El hallazgo es imprevisto ya que hasta ahora el AS04 y composiciones relacionadas se han administrado simultáneamente con un inmunógeno por lo cual el AS04 ha potenciado una respuesta inmunitaria generada contra el inmunógeno, evitando de ese modo la infección. Dicho de forma sencilla, en el momento de la invención, el beneficio terapéutico de AS04 y composiciones similares no se había entendido en ausencia de un inmunógeno.

25 Sin querer limitarse por hipótesis, se cree que cuando se aplican a un tejido que es particularmente vulnerable a la infección, tal como una zona de transformación, el AS04 o las composiciones similares potencian la respuesta de elementos locales del sistema inmunitario frente a antígenos no propios, llevando a la reducción o eliminación de la carga microbiana en los individuos infectados.

Una ventaja de la composición terapéutica es que el beneficio terapéutico no está restringido a un organismo particular, cepa o serotipo del mismo, como, por ejemplo, es el caso de una vacuna.

30 Además, en combinación con técnicas de cribado para la detección temprana de una infección, con esta invención se ha hecho posible ahora prevenir eficazmente la complicación de una infección, tal como el cáncer de cuello uterino.

Todavía más, en ciertas realizaciones, la formulación terapéutica no incluye el antígeno, minimizando de ese modo las respuestas inmunitarias perjudiciales incluyendo la autorreactividad.

I. Definiciones

35 AS04 es un adyuvante compuesto de una sal de aluminio y un inmunoestimulante, monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL), y los nombres se pueden usar indistintamente en la memoria descriptiva. La sal de aluminio puede ser fosfato de aluminio o preferiblemente hidróxido de aluminio. El MPL es un derivado de endotoxina purificado, no tóxico, del lipopolisacárido procedente de un mutante sin heptosa de *Salmonella minnesota*. El MPL puede tomar la forma de una mezcla de moléculas relacionadas, que se diferencian por su acilación. Por ejemplo, el MPL puede tener 3, 4, 5 o 6 cadenas de acilo, que pueden ser de diferente longitud.

40 Los expertos apreciarán que los términos convencionales "hidróxido de aluminio" y MPL engloban moléculas variantes, y se pretende que estas estén dentro del alcance de la invención.

45 Se debe entender que el término "zona de transformación" se refiere a una zona entre una "unión original" definida por células epiteliales yuxtapuestas (yuxtapuestas en el sentido de células que tienen por un lado una forma de histología y células que tienen por el otro lado otra forma) y una "nueva unión" (Rubin and Farber "Pathology". J.B. Lippincott Company 1988. Page 956). En un ejemplo, la unión se define por células epiteliales escamosas que están yuxtapuestas a células epiteliales columnares, como se ve en el cuello uterino. Con respecto al cuello uterino, la "unión original" se puede localizar en el exocervix, como en la vida prenatal o en la infancia. La "unión nueva" puede estar en el canal endocervical como en la vida adulta.

50 La frase "tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación" se refiere a tejidos, células o matriz extracelular que se encuentra en una región que flanquea una zona de transformación, generalmente a una distancia de no más de aproximadamente 3 cm de una unión escamocolumnar (o cuando la unión se forma a partir de otros tipos celulares epiteliales, a menos de aproximadamente 6 cm de esa unión) y a tejidos, células o materiales extracelulares localizados en la capa epitelial, la membrana basal, lámina propia o tejido

subyacente en la proximidad inmediata debajo de la zona de transformación. El tejido puede incluir elementos del sistema inmunitario tales como linfocitos, granulocitos, células presentadoras de antígeno y ganglios linfáticos.

5 La frase "poner en contacto el tejido con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria" se refiere a un modo específico de administración mediante el cual la composición se aplica o administra directamente o localmente al tejido en la zona de transformación relevante o adyacente a la zona de transformación relevante. Dicha aplicación o administración directa o local se debe distinguir de la administración sistémica de la vacuna (tal como Gardasil y Cervarix) ya que estas vacunas se han usado generalmente para prevenir la infección por HPV.

10 Una "composición terapéutica" o "composición farmacéutica" o "composición para tratar la infección por HPV" se refiere a una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria y que es una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado (siendo el último un derivado de la de lípido A molécula que se encuentra en bacterias gram negativas). AS04 es un ejemplo.

15 Las palabras "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico en donde el objetivo es ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (es decir, no empeoramiento), retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. El tratamiento puede no dar como resultado necesariamente la eliminación completa de una infección, pero puede reducir o minimizar las complicaciones y los efectos secundarios de la infección y el avance de la infección. El éxito o no del tratamiento se puede monitorizar mediante examen físico del individuo, técnicas de detección citopatológicas, de DNA o de mRNA.

20

25 Las palabras "prevenir" y "prevención" se refieren a medidas profilácticas o preventivas para proteger o impedir que un individuo que no tiene una complicación relacionada con una infección dada evolucione a esa complicación. Los individuos en los que se requiere prevención incluyen aquellos que tienen una infección.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en la presente memoria.

30 El término "prospecto" se utiliza para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de tales productos terapéuticos.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes comprendidos en una formulación, y/o con el mamífero a ser tratado con ella.

II. Métodos de tratamiento

40 En la presente divulgación, se proporciona un método para tratar una infección en un individuo. El método incluye las etapas de seleccionar un individuo que tiene una infección de tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación; y poner en contacto el tejido con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia por una combinación de una sal de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado. Preferiblemente la sal de aluminio es hidróxido de aluminio (AH).

45 Según el método, los individuos a ser tratados son generalmente personas que tienen un tejido infectado que define una zona de transformación. El individuo puede tener otros tejidos infectados, en el mismo órgano o tejido que contiene la zona de transformación o de otro modo. El individuo puede ser asintomático para la infección o presentar síntomas subclínicos de infección.

50 La infección de tejido localizado en una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación, se puede diagnosticar mediante técnicas de citopatología rutinarias. En lo que respecta al cuello uterino, un ejemplo es el frotis de Papanicolau donde se toma una muestra de células de la zona de transformación del cuello uterino, y se revisan las células para detectar la presencia de cambios celulares característicos. Una infección por HPV se puede diagnosticar también mediante la detección del DNA del HPV. Este ensayo se puede realizar por sí mismo o como complemento a una prueba de Papanicolau, especialmente cuando los resultados de la prueba de Papanicolaou no son concluyentes. La prueba de DNA de HPV de alto riesgo con Hybrid Capture™ 2 de Digene, por ejemplo, si se trata de un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección cualitativa de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 en muestras de células de cuello uterino o muestras de biopsia. Hasta la fecha, el HPV no se puede cultivar fácilmente *in vitro*, y las pruebas inmunológicas son inadecuadas para determinar la presencia de infección del cuello uterino por HPV.

55

En general, en lo que respecta al cuello uterino, el individuo tiene una carga microbiana según el Hybrid Capture 2 de Digene de al menos 0,8 RLU (unidades relativas de luz).

En relación con la infección anal por HPV, el diagnóstico se puede realizar por examen físico y por la presencia de cambios celulares característicos asociados con la replicación vírica en muestras de biopsia.

- 5 La infección puede estar presente en la zona de transformación del cuello uterino o del ano, o para las mujeres, en ambos.

10 El individuo que necesita tratamiento puede tener una o más infecciones incluyendo infecciones oportunistas de origen vírico, bacteriano, fúngico y protozoario. Por ejemplo, la *Chlamydia trachomatis* se asocia frecuentemente con cambios proliferativos benignos, preneoplásicos y malignos en el epitelio cervical y, por lo tanto, puede estar presente como una coinfección con el HPV. El virus del herpes simple (HSV) es también una coinfección común con el HPV debido a sus medios de transmisión similares. Se prevé que el método de la presente divulgación sea útil en el tratamiento de ambas infecciones debido a la naturaleza del adyuvante no específica del organismo. Sin embargo, se pueden coadministrar otros agentes terapéuticos.

15 Los individuos inmunodeprimidos tales como los que reciben terapia de trasplante o los que tienen infección por VIH se contemplan como individuos a los que se pueden aplicar los métodos de la presente divulgación.

20 La composición terapéutica o farmacéutica para uso en estos métodos de tratamiento se describe adicionalmente a continuación. En la presente divulgación, la composición para uso en estos métodos puede contener hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado como los únicos ingredientes activos en cuyo caso la composición puede no incluir ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria contra un antígeno que se asocia con la enfermedad o afección a ser tratada por la composición. Cuando el tejido infectado está en el cuello uterino, la composición de la invención se pone preferiblemente en contacto con el tejido infectado del canal endocervical del cuello uterino.

25 En una realización alternativa, la composición puede incluir además un polipéptido proporcionado en la forma de un inmunógeno, especialmente un polipéptido que define, o está contenido, o está comprendido en un antígeno microbiano tal como un antígeno vírico, antígeno bacteriano, antígeno fúngico o antígeno protozoario. Los ejemplos de composiciones terapéuticas adecuadas según estas realizaciones incluyen Cavarix y Gardasil que contienen antígenos de HPV. En una realización, la composición se puede formular también con un antígeno derivado de HPV, con la condición de que el antígeno no sea derivado de los subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 45 y 31.

30 Según la presente divulgación, el tejido dentro de la zona de transformación o adyacente a la zona de transformación se pone en contacto con la composición terapéutica o farmacéutica de modo que al menos algunos, si no todos, de los diversos elementos de la zona se pongan en contacto con la composición, o sean expuestos a la composición. En ciertas realizaciones, elementos del sistema inmunitario, tales como uno o más de linfocitos, granulocitos y/o células presentadoras de antígeno (APC) que están localizados alrededor de la zona se ponen en contacto con la composición.

35 En otras realizaciones, la composición terapéutica o farmacéutica se aplica al canal endocervical y/o a la zona de transformación.

40 La composición se puede aplicar a la superficie apical de las células epiteliales en condiciones en las que la sustancia puede infundir las uniones celulares. Alternativamente, la superficie visceral de la zona de transformación puede estar ligeramente desgastada o rota, dando como resultado la eliminación de algunas o todas las células epiteliales, la membrana basal y la lámina propia. También se prevé que la composición se pueda inyectar directamente en el tejido de la zona de transformación.

45 Debe quedar claro que la intención es el tratamiento de las células infectadas dentro de la zona de transformación y adyacentes a la zona de transformación, y que en ciertas realizaciones los métodos de la presente divulgación incluyen una etapa de selección de un individuo que tiene una infección de tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación.

50 La etapa de poner en contacto el tejido con una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede conseguir de varias maneras. En una realización preferida, el adyuvante se aplica utilizando el aparato descrito en el documento WO2003/026681 (McCloskey). El aparato para el tratamiento de la infección temprana por el virus del papiloma humano de un orificio de un cuerpo humano o animal incluyendo cualquier canal asociado con el orificio, comprende un instrumento de vástago adaptado para inserción a lo largo del orificio o canal; medios llevados por el instrumento de vástago para ocluir una restricción distal por la cual definir una cavidad de tratamiento en el orificio y/o canal; y medios para administrar una cantidad eficaz de un agente para inactivación del virus del papiloma a dicha cavidad de tratamiento para su aplicación a las superficies del orificio y/o canal que delimita dicha cavidad.

55 El método de tratamiento descrito en esta memoria se puede implementar convenientemente como un procedimiento postquirúrgico.

El adyuvante se debe usar en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz en ciertas realizaciones es de aproximadamente 0,1 a 1 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$ o cualquier cantidad dentro de ese intervalo incluyendo 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 y 1 mg y 1 a 100 μg de MPL, o cualquier cantidad dentro de ese intervalo incluyendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 y 100 μg . Cuando se usa Cevaxix, la dosis puede ser de aproximadamente 0,5 mL.

En general, la composición terapéutica se administra dos veces al día, diariamente, una vez a la semana o mensualmente hasta que se haya eliminado la infección.

El progreso del tratamiento se puede monitorizar utilizando las mismas técnicas que en el diagnóstico. Es decir, el examen citológico de células de la zona de transformación y/o la detección del DNA vírico en las células obtenidas por la prueba de Papanicolau o la biopsia, o en secreciones del tejido infectado. El tratamiento también se puede reanudar en caso de reinfección.

En la presente divulgación se proporciona un método para tratar a un individuo que tiene una infección del cuello uterino por HPV que incluye la etapa de poner en contacto el tejido infectado dentro de la zona de transformación del cuello uterino o adyacente a la zona de transformación del cuello uterino del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado.

En la presente divulgación se proporciona un método para minimizar la incidencia de una complicación de una infección por HPV del cuello uterino en un individuo que incluye la etapa de seleccionar un individuo que tiene una infección por HPV del cuello uterino y poner en contacto el tejido infectado en una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación del individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado. El hidróxido de aluminio y el monofosfolípido A 3'-desacilado pueden constituir los únicos ingredientes activos de la composición. Alternativamente, se pueden incluir ingredientes adicionales, incluyendo inmunógenos tales como antígenos víricos.

Cuando el tejido infectado está en el cuello uterino, la composición de la invención se aplica preferiblemente al canal endocervical del cuello uterino.

III. Composiciones y formulaciones

Como se describe en la presente memoria, la invención se refiere a una composición terapéutica o farmacéutica que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado. Típicamente, la composición se caracteriza porque la composición no incluye ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria contra el agente etiológico de la enfermedad o afección a tratar.

La composición puede comprender además un diluyente, vehículo, excipiente o compuesto similar farmacéuticamente aceptable. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio, cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, alcohol butílico o bencilico, alquil parabenos tales como metil o propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina plasmática, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

La composición también puede ser atrapada en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas de albúmina, microesferas, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas están descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto boronato

de prolina dipéptido N-acilado, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, p. ej. películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli (2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las composiciones preparadas para diferentes vías y tipos de administración pueden estar en forma adecuada o útil para aplicación a la zona de transformación en ciertas realizaciones de la invención. La sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria que está constituida por una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado y que tiene el grado de pureza deseado se mezcla opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y si es necesario, dando forma al producto. La formulación se puede llevar a cabo mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. El compuesto inhibidor para uso aquí es preferiblemente estéril. El compuesto se almacenará ordinariamente como una composición sólida, aunque son aceptables las formulaciones liofilizadas o las soluciones acuosas. Por lo tanto, en ciertas realizaciones se proporciona el uso de una composición como se ha descrito anteriormente en la fabricación de una composición para tratar una infección en un individuo.

La composición se puede envasar de diversas maneras dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un kit o artículo para distribución incluye un envase que contiene la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El envase puede incluir también un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el envase tiene puesta sobre el mismo una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

En ciertas realizaciones, la composición terapéutica consiste esencialmente en una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria y que es una combinación de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado. Por "consiste esencialmente en" se entiende que la composición no incluye ningún otro ingrediente activo o principal. En estas realizaciones, la composición terapéutica puede contener diluyentes, excipientes, agentes de carga y similares como se ha descrito antes.

En otras realizaciones, la composición terapéutica no contiene ninguna molécula proporcionada en la forma de un inmunógeno. Así, por ejemplo, en estas realizaciones, la composición terapéutica no contiene ningún polipéptido que forme un antígeno en un microorganismo tal como un virus o bacteria.

En otras realizaciones, la composición terapéutica incluye además un ingrediente o principio activo farmacéutico adicional. Estos se pueden incorporar a la composición terapéutica, dependiendo de la vía de administración prevista y de la fase de la infección o complicaciones relacionadas. En el caso de coinfecciones, la composición terapéutica puede incluir uno o más agentes antiviricos, antibacterianos, antifúngicos y antiprotozoarios. Además de tratar la infección en la propia zona de transformación, se puede llevar a cabo el tratamiento de los efectos secundarios de la infección. Por ejemplo, la composición terapéutica puede incluir además un antiinflamatorio para tratar la inflamación en el sitio de infección. En el caso de que haya una irritación o incomodidad leve debida a las lesiones asociadas con la infección por HPV, o al procedimiento por el cual se aplica la composición terapéutica, la composición puede incluir además un analgésico.

La composición farmacéutica puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden utilizar también en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada para administración oral a seres humanos puede contener

aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para perfusión intravenosa puede contener de

5 aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que se pueda producir una perfusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/h.

La composición de la invención se puede formular como una pomada, crema, gel o loción. Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones y geles se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

10

Las composiciones de la invención formuladas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, soluciones inyectables o pulverizaciones que contienen, además del adyuvante, vehículos tales como los que son conocidos en la técnica como apropiados. Por consiguiente, la invención proporciona una composición tópica que incluye una sustancia útil como adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL); y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, estando caracterizada la composición porque la composición no incluye ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria. La composición tópica de la invención se puede poner en contacto con tejido infectado dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación de un individuo. En una realización preferida, el tejido está infectado con HPV.

15
20

Las formulaciones para administración tópica incluyen uno o más de los siguientes ingredientes junto con la cantidad terapéuticamente eficaz de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL); cloruro de sodio, L-histidina, borato de sodio, ácido láctico, fosfato de sodio monobásico, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol bencílico, glicerol, alcohol cetosteárico, miristato de isopropilo, propilenglicol, agua purificada, hidrocloreto de clorhexidina, octildodecanol, hidróxido de sodio, ácido esteárico y parafina líquida.

25

Las composiciones de la invención formuladas para administración rectal en las que el vehículo es un sólido se presentan lo más preferiblemente como supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao, vehículos solubles en agua tales como polietilenglicol y glicerina y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente por mezcla del adyuvante con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido por enfriamiento y moldes de conformación.

30

Es especialmente ventajoso formular las composiciones de la presente invención en formas farmacéuticas unitarias para facilidad de administración y uniformidad de dosis. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención pueden ser determinadas por los expertos en la técnica dependiendo de, por ejemplo (a) las características del adyuvante y el efecto terapéutico particular que se desea alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de formulación de tal ingrediente activo para el tratamiento particular.

35

La composición adyuvante se puede formular también para administración por inyección directamente a las células infectadas del tejido, por ejemplo, inyección en bolo, o perfusión continua, y se puede presentar en forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, perfusión de pequeño volumen o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

40

Alternativamente, el adyuvante puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para su reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril, exenta de pirógenos, antes del uso.

45

IV. Kits

En otras realizaciones, se proporciona un kit para uso en una de las realizaciones descritas anteriormente, y el kit incluye:

- un envase con una composición terapéutica;

50 - una etiqueta o prospecto con instrucciones de uso.

En ciertas realizaciones, el kit puede contener uno o más principios o ingredientes activos adicionales para el tratamiento de una infección o para prevenir una complicación relacionada con la infección descrita anteriormente.

El kit o "artículo de fabricación" puede comprender un envase y una etiqueta o prospecto sobre el envase o asociado con él. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, blíster, etc. Los envases se pueden formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase contiene una composición

55

5 terapéutica que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o el prospecto indican que la composición terapéutica se usa para tratar la afección de elección. En una realización, la etiqueta o el prospecto incluyen instrucciones de uso e indican que la composición terapéutica se puede usar para tratar una infección o para prevenir una complicación derivada de una infección.

10 El kit puede comprender (a) una composición terapéutica; y (b) un segundo envase con un segundo principio o ingrediente activo contenido en el mismo. El kit en esta realización de la presente divulgación puede comprender además un prospecto que indica que el otro principio activo se puede usar para tratar un trastorno o prevenir una complicación derivada de la infección. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo (o tercero) envase que comprende una solución tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWHI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otras soluciones tampón, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

V. Dispositivos

15 En ciertas realizaciones, la composición terapéutica se puede proporcionar en forma de un dispositivo, desechable o reutilizable, que incluye un receptáculo para contener la composición terapéutica. En una realización, el dispositivo es una jeringa. El dispositivo puede contener 1-2 mL de la composición terapéutica. La composición terapéutica se puede proporcionar en el dispositivo en un estado que esté dispuesta para uso o en un estado que requiere la mezcla o adición de otros componentes.

20 Ejemplos

Ejemplos de composiciones para formulación como una composición tópica.

i)	Intervalo	Preferido (dosis de 0,5 mL)
Al(OH) ₃	200-550 µg	0,5 mg
MPL	20-100 µg	50 µg
NaCl	3-10 mg	4,4 mg
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	500-700 µg	624 µg

Ajustada a un pH entre 6 y 8 y para ser formulada en una crema para aplicación tópica.

ii)	Intervalo	Preferido (dosis de 0,5 mL)
Al(OH) ₃	200-550 µg	225 µg
MPL	20-100 µg	50 µg
NaCl	3-10 mg	9,56 mg
L-histidina	0,5-1 mg	0,78 mg
Polisorbato 60	20-100 µg	50 µg
NaBr	20-50 µg	35 µg

Ajustada a un pH entre 6 y 8 y para ser formulada en una crema para aplicación tópica.

iii)	Intervalo	Preferido (dosis de 0,5 mL)
Antígeno HPV	20-40 µg	20 µg de cada antígeno diferente
Al(OH) ₃	200-550 µg	0,5 mg
MPL	20-100 µg	50 µg
NaCl	3-10 mg	4,4 mg
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	500-700 µg	624 µg

25 El antígeno de HPV se puede seleccionar de uno o más de 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51-56, 58, 59, 66 y 68, pero normalmente de uno o más de 6, 11, 16, 18, 45 y 66. Ajustada a un pH entre 6 y 8 y para ser formulada en una crema para aplicación tópica.

ES 2 671 880 T3

ii)	Intervalo	Preferido (dosis de 0,5 mL)
Antígeno HPV	20-40 µg	20 µg de cada antígeno diferente
Al(OH) ₃	200-550 µg	225 µg
MPL	20-100 µg	50 µg
NaCl	3-10 mg	9,56 mg
L-histidina	0,5-1 mg	0,78 mg
Polisorbato 60	20-100 µg	50 µg
Na Borato	20-50 µg	35 µg

El antígeno del HPV se puede seleccionar de uno o más de 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51-56, 58, 59, 66 y 68, pero generalmente de uno o más de 6, 11, 16, 18, 45 y 56. Ajustada a un pH entre 6 y 8 y para ser formulada en una crema para aplicaciones tópicas.

v) Ingredientes de un ejemplo de composición tópica seleccionados de:

Ácido láctico	Monoestearato de sorbitán	Polisorbato 60
Cera de ésteres cetílicos	Alcohol cetosteárico	Miristato de isopropilo
Alcohol bencílico	Agua purificada	Octildodecanol
Glicerol	Clorhexidina hidrocloreuro	Hidróxido de sodio
Propilenglicol	Parafina líquida	Ácido esteárico

vi) Las formulaciones de pesario incluyen, además:

Lactosa	Lactato de calcio pentahidrato
Almidón de maíz	Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio	Celulosa microcristalina
Crospovidona	Hipermelosa
Ácido láctico	

REVIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición terapéutica o farmacéutica formulada para administración tópica, incluyendo la composición una sustancia útil como coadyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria, estando constituida la sustancia de una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de hidróxido de aluminio y monofosfolípido A 3'-desacilado (MPL); y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, estando caracterizada la composición porque la composición no incluye ningún inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria.
2. La composición terapéutica o farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de hidróxido de aluminio está entre 0,1 y 1 mg por dosis unitaria, y la cantidad terapéuticamente eficaz de MPL está entre 1 y 100 µg.
- 10 3. La composición terapéutica o farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además uno o más de los siguientes: cloruro de sodio, L-histidina, borato de sodio, ácido láctico, fosfato de sodio monobásico, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol bencílico, glicerol, alcohol cetosteárilico, miristato de isopropilo, propilenglicol, agua purificada, hidrocioruro de clorhexidina, octildodecanol, hidróxido de sodio, ácido esteárico y parafina líquida.
- 15 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de una infección de tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación de un individuo.
5. Una composición para uso según la reivindicación 4, en donde la infección es una infección por HPV.
6. Una composición para uso según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la zona de transformación es la zona de transformación del cuello uterino o del ano.
- 20 7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en minimizar la incidencia de una complicación de una infección por HPV del cuello uterino o del ano en un individuo que tiene una infección por HPV del cuello uterino o del ano, en donde la infección está en el tejido dentro de una zona de transformación o adyacente a una zona de transformación.
- 25 8. Una composición para uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 7, en donde el individuo tiene una coinfección de origen vírico, bacteriano, fúngico o protozoario.
9. Una composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde la composición se pone en contacto con el tejido infectado por medio de un aparato, comprendiendo el aparato un instrumento de vástago adaptado para la inserción a lo largo de un orificio o canal para acceder a la zona de transformación; medios llevados por el instrumento de vástago para ocluir una restricción distal; y medios para administrar una cantidad eficaz de la composición al tejido infectado.
- 30 10. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la preparación de un medicamento para minimizar la incidencia de una complicación de una infección por HPV del cuello uterino o del ano en un individuo que tiene una infección por HPV del cuello uterino o del ano, en donde la infección está en un tejido dentro de la zona de transformación o adyacente a la zona de transformación.
- 35 11. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la preparación de un medicamento para tratar a un individuo que tiene una infección por HPV del cuello uterino o del ano, en donde el tejido infectado está dentro de la zona de transformación del cuello uterino o del ano o es adyacente a la zona de transformación del cuello uterino o del ano del individuo.