

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 349**

51 Int. Cl.:

A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/315 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2010 PCT/US2010/031319**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010 WO10121081**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10765221 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2418945**

54 Título: **Composiciones de sal mineral-ácido sulfónico y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

15.04.2009 US 169540 P

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

21.05.2019

73 Titular/es:

**BMG PHARMA S.P.A. (100.0%)
Via Federico Confalonieri 29
20124 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GOOLSBEE, WILLIAM, A. y
LILLARD, JEFFREY, L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 713 349 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

Composiciones de sal mineral-ácido sulfónico y procedimientos de uso

Antecedentes**Campo**

- 5 La presente divulgación se refiere en general al uso médico de composiciones para la prevención y/o el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos de un epitelio mucoso o dérmico.

Descripción de la Técnica Relacionada

- 10 La inflamación prolongada y recurrente asociada con trastornos dérmicos o de la mucosa puede causar un daño extenso en el epitelio mucoso, lo que lleva a una ulceración severa, dolor e infección y, en última instancia, puede requerir cirugía. Además, el epitelio mucoso dañado puede estar asociado con una malabsorción grave de nutrientes, diarrea, pérdida de peso y la frecuente necesidad de suplementos orales y parenterales de nutrientes. En la actualidad, hay pocas terapias disponibles para pacientes que actúan para potenciar la absorción de nutrientes y restaurar la integridad funcional de un epitelio mucoso o dérmico.

- 15 Se sabe que la vaginitis atrófica (VA) afecta a muchas mujeres; sin embargo, se cree que sufren VA muchas más mujeres de las que se indican. Las mujeres que están en la mediana edad o más allá y que tienen niveles decrecientes de estrógenos a menudo presentan síntomas de vaginitis atrófica. Se estima que entre el 10 y el 40% de las mujeres postmenopáusicas tienen síntomas de vaginitis atrófica. A pesar de la prevalencia de los síntomas, solo el 20-25% de las mujeres sintomáticas buscan atención médica (Cardozo y col., *Obstet. Gynecol.* 92:722-27, 1998; Pandit y col., *Am. J. Med. Sci.* 314:228-31, 1997). A través de la identificación e intervención en esta afección a menudo pasada por alto y poco diagnosticada, podrían mejorarse la salud urogenital y la calidad de vida de una gran población de pacientes.

- 20 Una serie de productos humectantes y lubricantes vaginales de venta libre (OTC) se consideran tratamientos no hormonales de primera línea para la sequedad vaginal. Esta opción es apropiada para mujeres preocupadas por el uso de hormonas, aquellas con cambios o síntomas fisiológicos mínimos o aquellas que no son candidatas para el tratamiento con estrógenos. Por ejemplo, *Replens*, un gel hidratante vaginal a base de policarbofilos, se ha demostrado que restaura el pH vaginal y mejora la morfología citológica (Dupont y col., *citado anteriormente*; Leiblum y col., *citado anteriormente*. Sin embargo, faltan datos definitivos sobre la eficacia de casi todas las preparaciones de venta libre que se usan para tratar la vaginitis atrófica.

- 30 Además, algunas mujeres pueden experimentar sensibilidad o alergia a los componentes de los humectantes o lubricantes. Los productos de venta libre pueden contener aditivos de calentamiento, colorantes, perfumes, bactericidas o espermicidas que pueden irritar aún más la mucosa vaginal ya seca y sensible. Otros irritantes comunes vaginales y vulvares incluyen benzocaína, clorhexidina, conservantes (parabenos y propilenglicol) y condones hechos de látex o que contienen lanolina. Por tanto, queda una necesidad no satisfecha de un producto de primera línea que pueda tratar o aliviar los síntomas de la vaginitis atrófica.

- 35 Otra necesidad médica no satisfecha incluye el tratamiento de personas con mucositis oral. La mucositis oral es un efecto secundario importante de la terapia contra el cáncer y el trasplante de médula ósea que no se maneja adecuadamente con los enfoques actuales (Sonis, "Oral Complications," In *Cancer Medicine*, pp. 2381-2388, 1993; Holland y col., Eds., Lea y Febiger, Philadelphia; Sonis, "Oral Complications in Cancer Therapy," In *Principles and Practice of Oncology*, pp. 2385-2394, 1993; DeVitta y col., Eds., J. B. Lippincott, Philadelphia). La mucositis oral ocurre en casi el 100% de los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia para los tumores de cabeza y cuello y en aproximadamente el 90% de los niños con leucemia. Alrededor del 40% de los pacientes tratados con quimioterapia para otros tumores desarrollan problemas orales durante cada exposición al agente quimioterapéutico (Sonis, 1993b, *citado anteriormente*. De manera adicional, aproximadamente el 75% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, tanto autólogos como alogénicos, desarrollan mucositis (Woo y col., *Cancer* 72: 1612-1617, 1993). Las estimaciones actuales indican que aproximadamente 400.000 pacientes sufren de mucositis oral cada año solo en los Estados Unidos (Graham y col., *Cancer Nursing* 16: 117-122, 1993). Dado que los pacientes a menudo reciben múltiples ciclos de quimio y/o radioterapia, se estima que hay 1.000.000 de incidencias de mucositis oral por año en los Estados Unidos.

- 50 Se han probado, con un éxito limitado, una variedad de enfoques para tratar la mucositis oral, incluida la mitigación del potencial de infecciones orales posteriores. Por ejemplo, en estudios preliminares se informó que el uso de un enjuague bucal de alopurinol, una suspensión oral de sucralfato y pentoxifilina produce una disminución de la mucositis. Sin embargo, los estudios aleatorizados y controlados posteriores no han demostrado ningún beneficio (Loprinzi y col., *Sem. Oncol.* 22 (S3):95-97, 1995; Epstein y col., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 28:693-698, 1994; Verdi y col., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 80:36-42, 1995).

- 55 Otros tratamientos se han dirigido a disminuir la flora oral y minimizar la extensión de la infección como medio para controlar las ulceraciones orales. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento sistémico con factor estimulante

de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) produce una disminución de la incidencia de mucositis oral, probablemente al permitir una recuperación más rápida de los neutrófilos y, por lo tanto, una capacidad mejorada para combatir la infección (Chi y col., J. Clin. Oncol. 13:2620-2628, 1995). Sin embargo, en al menos un estudio, se informó que GM-CSF exacerba la mucositis (Cartee y col., Cytokine 7: 471-477, 1994).

- 5 Se ha estudiado el clorhidrato de bencidamina, un fármaco no esteroideo con propiedades analgésicas y antimicrobianas, tanto en pacientes sometidos a radioterapia como en pacientes que reciben quimioterapia intraarterial (Epstein y col., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 62:145-148, 1986; Epstein y col., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 16:1571-1575, 1989). La clorhexidina, un enjuague bucal antimicrobiano, también se ha usado ampliamente en el tratamiento y prevención de la mucositis oral (Ferretti y col., Bone Marrow Transplan. 3:483-493, 1990; Weisdorf y col., Bone Marrow Transplan. 4:89-95, 1989). Sin embargo, se ha observado que la eficacia de la clorhexidina disminuye significativamente en la saliva, y este compuesto es relativamente ineficaz contra las bacterias Gram negativas que tienden a colonizar la cavidad oral en pacientes sometidos a radioterapia (Spijkervet y col., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 69:444-449, 1990). Además, al menos un estudio ha demostrado que el uso de clorhexidina puede ser perjudicial y producir una mayor incidencia de mucositis (Foote y col., J. Clin. Oncol. 12:2630-2633, 1994). Varios estudios han demostrado que el uso de una pasta de vancomicina y pastillas de antibióticos que contienen polimixina B, tobramicina y anfotericina B en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia mielosupresora puede producir una disminución de la mucositis oral y la incidencia de sepsis por estreptococo alfa hemolítico (Barker y col., 1995, J. Ped. Hem. Oncol. 17:151-155; Spijkervet y col., 1991, In Irradiation Mucositis, Munksgaard Press, págs. 43-50).
- 20 Sardari K y col. (Comp Clin Pathol, 2006, 15:237-243) divulgan una composición llamada Zn-7® que comprende Zn-gluconato al 5% y taurina al 20% para su uso en la curación de heridas en perros. El documento CN1634013 describe un comprimido de Zn-gluconato que se desintegra por vía oral para su uso en el tratamiento de, entre otras cosas, úlcera recurrente de la boca y acné de la piel. Balasubramanian T y col. (The Scientific World JOURNAL, 2004, 4: 1046-1054) enseña que la taurina tiene un efecto protector de la mucosa gástrica contra la lesión de la mucosa gástrica aguda inducida por el ibuprofeno. Dincer S y col. (Amino Acids, 1996, 10:59-71) enseña que la administración tópica de taurina produce un aumento de la resistencia a la tensión de la herida y sugiere que la taurina puede ser útil en la curación de heridas. Eilers J (Oncology Nursing Forum, 2004, 31:13-23) es una revisión sobre la mucositis oral. Menciona el uso de preparaciones que contienen PVP como agente de recubrimiento, protector de la mucosa para el tratamiento de la mucositis oral. El documento WO2006/063175 divulga la taurina para hidratar la piel y la mucosa en pacientes con psoriasis y eccema.
- 25 30

Sin embargo, a pesar de la clara necesidad de composiciones terapéuticas para tratar de manera simple y confiable la mucositis oral, actualmente no hay fármacos aprobados para esta indicación. Como resultado, no hay un tratamiento convencional disponible para este trastorno de la mucosa y permanece una necesidad no satisfecha.

Breve resumen

- 35 En el presente documento se proporcionan composiciones para el tratamiento de trastornos de la mucosa y dérmicos. En una realización, se proporciona una composición fisiológicamente aceptable que comprende gluconato de zinc, Taurina y polivinilpirrolidona (PVP) en forma de gel para administración tópica. En una realización, el trastorno de la mucosa comprende mucositis. En realizaciones específicas, la mucositis comprende inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal, vejiga, esófago, vagina, recto, pulmón, una cavidad nasal, un oído o mucosa ocular. En otra realización, el trastorno de la mucosa comprende estomatitis oral, mucositis oral, una úlcera oral, enfermedad de Crohn, periodontitis, cistitis intersticial o una herida. Aún en otras realizaciones, el trastorno de la mucosa comprende sequedad vaginal, ardor vaginal, úlcera vaginal, dispareunia, leucorrea, prurito vulvar, ardor vulvar o vaginitis atrófica. En ciertas realizaciones, el trastorno de la mucosa es consecuencia de una cualquiera o más de insuficiencia hormonal, trasplante de médula ósea, quimioterapia, radioterapia, infección vírica, infección micótica, o infección bacteriana. En una realización más específica, el trastorno de la mucosa es consecuencia de uno o ambos de quimioterapia y radioterapia administrada al sujeto para el tratamiento de un tumor de cabeza y cuello, una leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, melanoma, cáncer de hígado, cáncer broncopulmonar, cáncer urinario, cáncer de colon, VIH/SIDA. En otra realización específica más, la infección vírica está causada por el virus del Herpes Simple o el virus Varicella zoster. En otras realizaciones, el trastorno dérmico comprende erupción del pañal, sequedad de la piel, dermatitis, eccema, psoriasis, eritema, acné, xerosis y daño de la piel inducido por especies de radicales de oxígeno.
- 40 45 50
- . En una realización más específica, la composición comprende de 0,25% (p/p) a 5,5% (p/p) de gluconato de zinc. Además, la composición comprende de 0,25% (p/p) a 30% (p/p) de taurina. En realizaciones más específicas, la composición comprende de 0,5 % (p/p) a 4,0 % (p/p) de taurina. En otras realizaciones, la composición comprende además uno o más de un agente aromatizante, un agente mucoadhesivo, un agente de ajuste del pH, un agente solubilizante, un agente modulador de la viscosidad y un agente estabilizante. En una realización más particular, las composiciones descritas anteriormente y en el presente documento comprenden además uno o más de 0,05% a 3,0% (p/p) de ácido glicirretínico; 0,04% a 15% (p/p) de polivinilpirrolidona (PVP); de 0,01% a 5,0% (p/p) de ácido hialurónico; y glicerina de 0,05% a 3,0% (p/p). En otra realización específica, las composiciones comprenden (a) 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina y 4,0% de PVP (p/p); (b) 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina y 8,0 % de PVP (p/p); o (c) 2,0% (p/p) de gluconato de zinc, 4,0 % (p/p) de taurina y 4,0% de
- 55 60

PVP (p/p). Aún en otras realizaciones seleccionadas, las composiciones comprenden adicionalmente lactoferrina.

. En determinadas realizaciones, la composición tiene un pH entre 3,0 y 8,5. En ciertas realizaciones particulares, el pH está entre 3,5 y 4,5; y en tales realizaciones particulares, el trastorno de la mucosa es vaginitis atrófica. En otras realizaciones particulares, el pH está entre 5,5 y 7,5, y en una realización específica, el trastorno de la mucosa es mucositis oral.

Con respecto a los procedimientos descritos anteriormente y en el presente documento, la composición se administra una o más veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes. En una realización particular, las composiciones descritas en el presente documento y anteriormente se administran por vía tópica. En realizaciones particulares, el procedimiento descrito anteriormente y en el presente documento comprende además la administración oral de una segunda composición fisiológicamente aceptable, en la que la segunda composición comprende lactoferrina.

En el presente documento también se proporciona una composición que comprende 0,5% - 2% (p/p) de gluconato de zinc; 0,5% - 4% (p/p) de taurina; y al menos uno de (a) 0,5% - 2,5% (p/p) de ácido glicirretínico; b) 0,25% - 10% (p/p) de polivinilpirrolidona (PVP); c) 0,05% - 0,25% (p/p) de ácido hialurónico; y (d) 0,05% - 0,25% (p/p) de glicerina. En determinadas realizaciones, la composición comprende 0,5% - 2% (p/p) de gluconato de zinc; 0,5% - 4% (p/p) de taurina; y 4-8% (p/p) de PVP. En otras realizaciones específicas, la composición comprende 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina, 1,0% (p/p) de ácido glicirretínico, 8,0% (p/p) de PVP, 0,1% (p/p) de ácido hialurónico y 0,1% (p/p) de glicerina. En aún otra realización, la composición comprende 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina, 1,0% (p/p) de ácido glicirretínico, 8,0% (p/p) de PVP, 0,1% (p/p) de ácido hialurónico y 0,1% (p/p) de glicerina. En otras realizaciones específicas, el pH de la composición se ajusta entre 3,5 y 4,5 o se ajusta entre 5,5 y 7,5. En otra realización más, la composición comprende adicionalmente lactoferrina.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "y" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, una referencia a "un compuesto" o a "una composición" incluye una pluralidad de tales compuestos o composiciones, respectivamente. De manera similar, la referencia a una "célula" o a "la célula" incluye referencia a una o más células y términos equivalentes (por ejemplo, pluralidad de células) conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente. El uso de la conjunción "o" tiene la intención de ilustrar la elección o las posibilidades y, a menos que se indique lo contrario, el uso de "o" no significa que los términos o frases que se unen a la conjunción son alternativas que se excluyen entre sí. Cuando se hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1% y el 20% del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y las expresiones relacionadas como "comprender" o "comprende" o "tener" o "que incluye") no pretende excluir que en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descrito en el presente documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Como se usa en el presente documento, se entiende que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de proporción o intervalo de enteros incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo indicado y, cuando sea apropiado, fracciones de los mismos (como una décima y una centésima parte de un número entero), a menos que se indique otra cosa. Asimismo, debe entenderse que cualquier intervalo numérico mencionado en el presente documento relacionado con cualquier característica física, tal como subunidades de polímeros, tamaño, grosor, altura, peso, masa, volumen, molaridad o pH, incluye cualquier número entero o fracción del mismo dentro del intervalo indicado, a menos que se indique otra cosa.

Descripción detallada

Las composiciones se proporcionan en el presente documento para tratar enfermedades, trastornos y afecciones dérmicas y de la mucosa, particularmente enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias dérmicas, y trastornos y afecciones inflamatorias de la mucosa mediante la administración de composiciones que comprenden gluconato de zinc, taurina y polivinilpirrolidona (PVP) en forma de un gel adecuado para uso tópico, dicha composición carece de un aminoácido, ya sea un aminoácido natural o un aminoácido no natural. Las enfermedades, afecciones y trastornos de la mucosa que pueden tratarse mediante los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento incluyen mucositis (por ejemplo, mucositis oral), que es una inflamación de una membrana mucosa y también puede incluir ulceración de la membrana mucosa. En otras realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones para el tratamiento de vaginitis atrófica y afecciones (por ejemplo, sequedad vaginal) que pueden preceder o están asociadas con vaginitis atrófica. Las enfermedades, trastornos y afecciones dérmicas y de la mucosa, que pueden tratarse con las composiciones descritas en el presente documento incluyen vaginitis atrófica, ulceraciones vaginales (incluidas micro lesiones), afecciones dérmicas y de la mucosa que son efectos secundarios (es decir, efectos adversos) de la radioterapia y/o quimioterapia (p. ej., mucositis oral) (es decir, mucositis inducida por radioterapia o quimioterapia) y trastornos crónicos de la piel como eccema, psoriasis y dermatitis.

Las enfermedades, afecciones y trastornos dérmicos y de la mucosa que se pueden tratar utilizando las composiciones y los procedimientos descritos en el presente documento se explican con mayor detalle a continuación. En realizaciones particulares, las composiciones comprenden concentraciones terapéuticamente eficaces de un gluconato de zinc mineral y taurina que se pueden usar en procedimientos para la prevención y el tratamiento de un trastorno mucoso o dérmico en un sujeto, incluido un sujeto humano.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse en formas y de una manera, descritas con mayor detalle en el presente documento y entendidas en la técnica, para administrar la composición y los principios activos de la misma en una cantidad suficiente para producir un beneficio terapéutico, que incluye la eficacia como un lubricante y/o un antiirritante. Por lo tanto, las composiciones están formuladas para ser fisiológicamente aceptables (es decir, farmacéuticamente adecuadas o aceptables) para la administración a un sujeto, incluido un sujeto humano. Estas composiciones, que son útiles para tratar enfermedades dérmicas y de la mucosa comprenden el gluconato de zinc mineral formulado con ácido sulfónico, taurina y PVP, pueden administrarse para prevenir y tratar trastornos enfermedades y afecciones dérmicos o de la mucosa, tal como mucositis (incluida la mucositis oral y la estomatitis oral) o vaginitis atrófica. Como se usa en el presente documento, la expresión vaginitis atrófica es intercambiable con las expresiones, atrofia urogenital y atrofia vaginal. Como se describe en el presente documento, la mucositis es una inflamación de una membrana mucosa, que es un trastorno doloroso que involucra una membrana mucosa ubicada en una o más de una cavidad oral, tracto gastrointestinal, vejiga, esófago, vagina, recto, pulmón, una superficie mucosa de una cavidad nasal, oído, o mucosa ocular.

En ciertas realizaciones descritas en el presente documento, una composición que comprende gluconato de cinc, taurina y PVP puede comprender además lactoferrina (o variante o fragmento de la misma). Dicha composición puede administrarse localmente (por ejemplo, tópicamente a una superficie de la mucosa, por ejemplo, por ejemplo, mucosa oral o vaginal). Como se describe con mayor detalle en el presente documento, los procedimientos para tratar la mucositis, (incluida la mucositis oral y la estomatitis oral), la vaginitis atrófica, la sequedad vaginal y otras afecciones y trastornos de la mucosa descritos en el presente documento pueden disminuir la inflamación; promover la restauración y la cicatrización de la membrana mucosa, incluyendo minimizar, prevenir e inhibir la ulceración; y/o retardar, inhibir o prevenir una mayor pérdida de la integridad de la membrana mucosa. Al minimizar, prevenir o reducir la ulceración, las composiciones proporcionan el beneficio adicional de reducir la susceptibilidad de la membrana mucosa a la invasión y colonización por microorganismos, disminuyendo así la probabilidad de infección microbiana y/o disminuyendo la recurrencia y la frecuencia de infecciones microbianas. Además, las composiciones que comprenden taurina y gluconato de zinc, respectivamente, tienen actividad antimicrobiana.

Las composiciones (farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables) se proporcionan en el presente documento, para tratar trastornos dérmicos o de la mucosa, incluidos los efectos secundarios de la radioterapia y/o la quimioterapia asociada con el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, y para tratar trastornos dérmicos o de la mucosa que también ocurren en aproximadamente el 90% de los niños con leucemia. Dichos efectos secundarios incluyen mucositis oral (incluidas las microlesiones) y estomatitis oral. Tales efectos secundarios (también llamados efectos adversos) del tratamiento de quimioterapia o radioterapia de uno o más de una amplia variedad de cánceres o linfomas sólidos o no sólidos (por ejemplo, cáncer de mama, próstata, páncreas, ovario, hígado, pulmón, orina y colon, sarcoma de Kaposi y melanoma) también puede provocar un trastorno de la mucosa de una o más mucosas, incluida la mucosa oral, la mucosa intestinal, la mucosa rectal y similares. Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden usar para prevenir o tratar un trastorno de la mucosa, tal como vaginitis atrófica, microlesiones vaginales, enfermedad de Crohn, eccema, psoriasis, periodontitis, cistitis intersticial, curación de heridas, una afección inflamatoria, dispareunia, ardor, leucorrea, xerosis (es decir, piel seca, dermatitis atópica), sequedad vaginal, prurito vulvar, prurito vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar; y trastornos de piel crónicos tales como eccema, psoriasis y dermatitis; y otros trastornos, enfermedades y afecciones dérmicos descritos en el presente documento. Las composiciones descritas en el presente documento también pueden formularse para su uso en cosméticos.

Sales Minerales

En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden una concentración suficiente de gluconato de zinc para tratar eficazmente un trastorno dérmico o de la mucosa y, sin embargo, están destinadas a comprender zinc en una concentración que sea menos irritante que otras composiciones que contienen zinc. Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse para aumentar la biodisponibilidad del zinc, reduciendo así la cantidad de sal de zinc requerida para tratar un trastorno de la mucosa o dérmico. La reducción de la concentración y la cantidad de uno o más principios activos en una composición utilizada para tratar una enfermedad o trastorno puede minimizar los efectos tóxicos y, por lo tanto, aumentar el cumplimiento del paciente, reducir las complicaciones no deseadas asociadas con mayores cantidades de uno o más principios activos, y/o reducir el coste de fabricación.

Una composición descrita en el presente documento, contiene una taurina que está en forma de una sal mineral de zinc, calcio, magnesio o manganeso. A modo de ejemplo, la taurina del ácido sulfónico puede prepararse o estar en forma de una sal de taurato, que tiene la fórmula general $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-\text{X}^{2+}$, en la que X puede ser zinc, magnesio, calcio o manganeso. En determinadas realizaciones, la composición fisiológicamente aceptable puede comprender una sal de taurato de zinc, una sal de taurato de calcio o una sal de taurato de magnesio, que se puede

usar en los procedimientos descritos en el presente documento para tratar una enfermedad, trastorno o afección dérmica o de la mucosa.

Debido a que los metales son moléculas altamente cargadas, muchos minerales no son bien absorbidos por los tejidos y no se transportan de forma activa o pasiva a las células, incluso si están disponibles en el suero. Algunos minerales también son desagradables para que un sujeto los consuma o aplique. Por ejemplo, los suplementos de zinc tomados por vía oral pueden producir náuseas, vómitos y diarrea; los compuestos de zinc que se aplican tópicamente son astringentes y pueden causar irritación y quemaduras. Aunque el óxido de zinc es neutro y puede aplicarse tópicamente, no se absorbe fácilmente en el tejido. Las sales de zinc solubles en agua tales como acetato de zinc, cloruro de zinc y sulfato de zinc son altamente ácidas y no pueden neutralizarse con bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o similares, de modo que la composición resultante se puede usar para la administración a un sujeto. Por ejemplo, para neutralizar estas sales de zinc solubles en agua con bicarbonato de sodio se necesita una proporción molar de 5 a 1 para obtener una solución a pH 7, lo que produce una composición que tiene un contenido de sodio elevado no deseado. Cuando se usa hidróxido de sodio para neutralizar estas sales de zinc solubles en agua, la composición neutralizada precipita fácilmente al reposar.

Como se describe en el presente documento, las composiciones para el tratamiento de trastornos dérmicos y de la mucosa comprenden gluconato de zinc. El zinc es esencial para la función de al menos 70 enzimas y está involucrado en una variedad de procesos metabólicos, incluyendo el crecimiento y la reparación de tejidos. Las sales de zinc se han utilizado para inhibir el crecimiento bacteriano y viral en sujetos que están infectados o que están en riesgo de infectarse. Las preparaciones oftálmicas de sulfato de zinc para tratar la queratitis herpética se han recomendado desde 1943. El óxido de zinc, el sulfato de zinc y el cloruro de zinc se han utilizado en el tratamiento de heridas crónicas y agudas.

Las preparaciones orales de citrato de zinc se han utilizado para tratar la gingivitis y la periodontitis para reducir la formación de placa e inhibir el crecimiento bacteriano. Las preparaciones orales de varias sales de zinc diferentes reducen los síntomas y la duración del resfriado común causado por el rinovirus; sin embargo, las preparaciones son desagradables y causan irritación de la boca y náuseas. Se ha desarrollado una formulación más apetecible y menos irritante que contiene una sal de zinc y un aminoácido (véase, *por ejemplo*, la patente de EE.UU. n° 4.229.430).

Además, la aplicación tópica de ciertas soluciones de zinc disponibles puede causar efectos secundarios dolorosos o irritantes, a menos que el zinc esté presente en concentraciones muy bajas, que pueden ser insuficientes para tratar con eficacia el trastorno o afección que se pretende tratar. Las soluciones de sulfato de zinc de 0,2-1% pueden causar irritación severa, sequedad desagradable y estimular el reflejo emético cuando se aplican de manera circunmoral. Los informes de irritación dérmica en modelos de abrasión dérmica en animales que se utilizan para estudiar la cicatrización de heridas muestran lo siguiente: el cloruro de zinc acuoso al 1% es un irritante severo; el acetato de zinc acuoso al 20% es un poco menos irritante; el óxido de zinc en suspensión al 20%, sulfato de zinc acuoso al 1% y la piritiona de zinc en suspensión al 20%, no son claramente irritantes. Las sales de zinc menos irritantes, como el óxido de zinc, que es solo ligeramente soluble en agua, solo fueron ligeramente eficaces para estimular la curación epidérmica en comparación con las sales de zinc más irritantes y más solubles en agua (véase, *por ejemplo*, la patente de los Estados Unidos n.º 6.558.710).

Las composiciones descritas anteriormente que comprenden sales de zinc, como el gluconato de zinc y el ascorbato de zinc, comprenden al menos un aminoácido que se formula con la sal de zinc para mejorar la solubilidad a pH neutro (véase, *por ejemplo*, las patentes de Estados Unidos n.º 4.711.780 y 4.937.234). Los aminoácidos utilizados en las composiciones fueron típicamente un aminoácido que contiene azufre (*por ejemplo*, cisteína) o un aminoácido básico (*por ejemplo*, lisina, arginina o histidina). Sin embargo, en ciertas circunstancias cuando la lisina se usa, *por ejemplo*, para tratar a un sujeto por vía vaginal, el aminoácido lisina se puede descarboxilar por bacterias vaginales para producir la diamina cadaverina, una molécula de olor desagradable similar a la putrescina, ambas producidas por la descomposición de los aminoácidos en organismos vivos y muertos y ambas pueden ser tóxicas. Cadaverina y putrescina son en gran parte responsables del mal olor de la carne putrefacta y también contribuyen al olor de los procesos relacionados con el mal aliento (es decir, la halitosis) y la vaginosis bacteriana. El uso de otros aminoácidos también puede producir metabolitos tóxicos o malos olores (incluido triptófano a triptamina, fenilalanina a feniletilamina, tirosina a tiramina, histidina a histamina, serina a etanolamina y similares). Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden minerales en forma biodisponible que se adsorben fácilmente pero que no requieren la adición de un aminoácido que pueda producir metabolitos tóxicos o malos olores. En ciertas realizaciones, los procedimientos para tratar una infección vaginal, tal como la vaginosis bacteriana, comprenden administrar una composición que comprende gluconato de zinc, taurina, que no contiene aminoácidos, (es decir, una composición que carece de un aminoácido, ya sea un aminoácido natural o un aminoácido no natural).

El ácido sulfónico taurina (ácido 2-aminoetanosulfónico), tiene la fórmula $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se esperaría que el grupo amino de taurina se uniera a los iones metálicos y aunque la afinidad de un grupo sulfonato por los iones metálicos es débil, la presencia del grupo amino puede servir adicionalmente como un "ancla" que permite la formación de anillos de quelato de seis miembros estables. Por tanto, la taurina puede coordinar a los iones metálicos de manera monodentada o bidentada (véase, *por ejemplo*,

"Interaction of Taurine with Metal Ions", O'Brien, y col., Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Países Bajos, 2002).

Como se describe en el presente documento, La taurina es un ácido sulfónico y no es un aminoácido natural y, en consecuencia, no se incorpora a un polipéptido por el proceso de síntesis de proteínas, ya sea de origen natural o sintético. La taurina no contiene un grupo carboxilo que es necesario para la formación de enlaces peptídicos, y la taurina no es un sustrato para la ARNt sintetasa ni se carga a un ARN de transferencia (ARNt). La taurina y otros ácidos sulfónicos, pueden sintetizarse mediante los procedimientos descritos y practicados de forma rutinaria en la técnica (véanse, por ejemplo, Kosswigg, "Sulfonic Acids, Aliphatic," en la Enciclopedia de Química Industrial de Ullmann (John Wiley & Sons, 2000), los reactivos para estos procedimientos de síntesis están disponibles comercialmente. La taurina para uso farmacéutico también se fabrica y está disponible comercialmente.

La taurina es un ácido sulfónico de origen natural, y en los mamíferos se sintetiza en el hígado a través de la vía sulfínica de la cisteína en la que la cisteína es un reactivo inicial. Los estudios han descrito que la taurina está involucrada en numerosos procesos fisiológicos, incluidas las funciones neurológicas, metabólicas, cardiovasculares y musculares esqueléticas.

Composiciones y Procedimientos de Administración y Dosificación Fisiológicamente Aceptables

En el presente documento se proporcionan composiciones fisiológicamente aceptables (es decir, fisiológicamente adecuadas y farmacéuticamente adecuadas y aceptables) que pueden administrarse a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno o afección dérmica o de la mucosa. Como se describe en el presente documento, estas composiciones comprenden gluconato de zinc y taurina. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden además lactoferrina. Las composiciones fisiológicamente aceptables descritas en el presente documento pueden ser una solución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa estéril (o en algunos casos no estéril), o un sólido (cuya totalidad se describe con mayor detalle en el presente documento) que típicamente comprenden adicionalmente un excipiente fisiológicamente aceptable (excipiente, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable o adecuado) (es decir, un material no tóxico que no interfiere con la actividad del principio activo).

Muchas formulaciones tópicas existentes son inadecuadas porque producen irritación local y no son bien toleradas. Por lo tanto, en el presente documento, se proporciona una formulación tópica en forma de gel que comprende gluconato de zinc y taurina que aborda las deficiencias en los tratamientos actualmente disponibles.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento carecen de aminoácidos (es decir, las composiciones están libres de aminoácidos). Una composición que está libre de aminoácidos carece de la presencia de un aminoácido de origen natural o producido sintéticamente. A diferencia de ciertas composiciones previamente descritas, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 4.937.234; la patente de los Estados Unidos n.º 4.711.780), en las composiciones descritas en el presente documento no se requiere un aminoácido. Como se describe en el presente documento y se entiende en la técnica, un aminoácido es una molécula orgánica que comprende tanto un grupo carboxilo (COOH) como un grupo amino (NH₂), que forman enlaces peptídicos con otros aminoácidos para formar péptidos y polipéptidos. Por tanto, las composiciones que están libres de aminoácidos carecen de los veinte aminoácidos naturales codificados por los codones del código genético. Estas composiciones también carecen de aminoácidos no naturales descritos en la técnica, incluidos los codificados raramente por el código genético, como la selenocisteína y la pirrolisina, y los no codificados por el código genético, tales como, pero no limitado a, lantionina, ácido 2-aminoisobutírico, y dehidroalanina. La expresión, libre de aminoácidos, pretende abarcar una molécula de aminoácido y no pretende abarcar un péptido y un polipéptido que se forman por enlace peptídico de aminoácidos.

En una realización específica, la sal mineral es gluconato de zinc, en la que el resto mineral es zinc y el resto de sal es gluconato. En realizaciones más específicas, las composiciones desveladas en el presente documento pueden contener gluconato de zinc de 0,01% (p/p) a 30% (p/p), de 0,25% (p/p) a 5,5% (p/p), de 0,5 % (p/p) a 20 % (p/p), de 1 % (p/p) a 15 % (p/p), de 1 % (p/p) a 5 % (p/p), de 2 % (p/p) a 5 % (p/p), aproximadamente 1 % (p/p), aproximadamente 2 % (p/p), aproximadamente 4 % (p/p) o aproximadamente 5 % (p/p). En realizaciones aún más específicas, las composiciones descritas en el presente documento comprenden gluconato de zinc al 0,5%, 1,0 %, 1,5 % o 2,0 % (p/p).

En ciertas realizaciones, estas composiciones contienen taurina en un porcentaje en peso en la composición en un porcentaje dentro del intervalo de 0,01% (p/p) a 35% (p/p), de 0,5 % (p/p) a 20 % (p/p), de 1 % (p/p) a 15 % (p/p), de 2 % (p/p) a 5 % (p/p), de 0,5 % a 4 % (p/p), o a aproximadamente 0,5 % (p/p), 1 % (p/p), 2 % (p/p), 4 % (p/p), u 8 % (p/p). Los ingredientes (también llamados en el presente documento, componentes) de las composiciones descritas en el presente documento se presentan en porcentaje en peso de cada ingrediente de la composición. En determinadas realizaciones, el soluto (o diluyente) utilizado para formular la composición es agua y en otras realizaciones determinadas, el soluto es solución salina (se entiende que ambos provienen de fuentes farmacéuticamente adecuadas cuando las composiciones se van a usar para la administración a un sujeto). Cuando el soluto es agua, el porcentaje en peso de cada ingrediente será similar al peso por volumen de la composición.

En cualquier composición desvelada en el presente documento, la relación molar de gluconato de zinc con respecto

a taurina puede ser de 0,5 a 1,0, de 1 a 1, de 1 a 1,5, de 1 a 2, de 1 a 2,5, de 1 a 3, de 1 a 5, de 1 a 10, o de 1 a 20, de 1 a 50, o de 1 a 100. En una realización específica, se proporciona una composición que comprende gluconato de zinc y taurina en una relación molar de 1: 2.

Las composiciones descritas en el presente documento que son útiles para tratar un trastorno, enfermedad o afección dérmica o de la mucosa pueden formularse a un pH apropiado y eficaz para la afección a tratar. Las composiciones fisiológicamente aceptables descritas en el presente documento, por lo tanto, pueden incluir al menos un agente tamponante (también denominado en el presente documento agente de ajuste del pH) o cualquier combinación o mezcla de más de un agente tamponante. Los agentes tamponantes ejemplares incluyen hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y bicarbonato de sodio. Un agente tamponante puede tener una pKa que varía de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, etc., según sea adecuado para mantener el pH deseado de la composición.

El pH de una composición descrita en el presente documento puede ajustarse dependiendo del sitio de administración previsto. En una realización particular, un procedimiento de administración oral de la composición, por ejemplo, cuando la composición se administra por vía tópica a la mucosa oral, por ejemplo, para tratar un trastorno de la mucosa del tracto gastrointestinal u orofaríngeo, tal como la mucositis oral, la composición puede formularse para tener un intervalo de pH entre pH 3 y pH 8, entre pH 4,5 y pH 5,5, entre pH 5,5 y pH 6,5, entre pH 6,5 y pH 7,5, entre pH 7,5 y pH 8,5, entre pH 6 y pH 7, entre pH 7 y pH 8, o entre pH 3,5 y pH 5,5. En una realización particular, la composición utilizada en los procedimientos para la administración tópica a la mucosa oral, como el tratamiento de la mucositis oral y otros trastornos de la mucosa oral, se formula una composición que tiene un pH neutro y tiene un pH entre pH 5,5 y pH 7,5.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse a un pH ácido tal como entre pH 3,5-4,5, que es un intervalo de pH que normalmente se encuentra en la mucosa vaginal o el tracto intestinal. En consecuencia, para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones urogenitales, (incluyendo, pero sin limitación, vaginitis atrófica, sequedad vaginal, ardor vaginal, úlcera vaginal, dispareunia, leucorrea, prurito vulvar y ardor vulvar), se puede utilizar un intervalo de pH entre aproximadamente pH 3 y pH 5, entre pH 3,5 y pH 4,5, entre pH 4 y pH 5, entre pH 4,5 y pH 5,5, entre pH 5,5 y pH 6,5, o entre pH 5 y pH 6. En realizaciones particulares, la composición utilizada en los procedimientos para la administración urogenital, por ejemplo para tratar la vaginitis atrófica, tiene un pH entre 3,5 y 4,5. A modo de ejemplo, debido a que el grupo sulfónico de taurina tiene una baja pKa (1,5), la taurina permanece cargada negativamente dentro del intervalo de pH que normalmente se encuentra en la mucosa vaginal.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente un excipiente fisiológicamente aceptable (excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable o adecuado) (es decir, un material no tóxico que no interfiere con la actividad del principio activo). Las composiciones fisiológicamente aceptables también pueden contener otros componentes, que pueden ser biológicamente activos o inactivos. Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes y compuestos, tales como un agente modulador de la viscosidad, un agente aromatizante, un agente mucoadhesivo, un agente solubilizante, un agente promotor de la absorción de la mucosa, un agente promotor de la penetración y un agente estabilizador. Como se analiza en el presente documento, las composiciones pueden comprender además agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, agentes tamponantes. Las composiciones también pueden incluir uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, agentes complejantes, agentes solubilizantes, agentes emulsionantes, humectantes, disolventes, agentes de suspensión y/o tonicidad, agentes humectantes y otros materiales biocompatibles. La inclusión de dichos agentes dependerá de la enfermedad o trastorno a tratar, la vía de administración y la parte del cuerpo o tejido a tratar y a la que se administra la composición.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden además un agente modulador de la viscosidad, tal como un agente espesante (también llamado espesante), que incluye, pero sin limitación, un potenciador de la viscosidad (también llamado agente potenciador de la viscosidad o un agente que aumenta la viscosidad). Un agente espesante aumenta la viscosidad de la composición. Por ejemplo, los agentes potenciadores de la viscosidad incluyen polivinilpirrolidona (PVP) y ácido hialurónico. Cada uno de PVP y hialurónico está disponible en mezclas de polímeros de pesos moleculares variables (por ejemplo, K60, K85, K95K100, que están disponibles en proveedores comerciales). Las composiciones descritas en el presente documento, en determinadas realizaciones, puede formularse con de aproximadamente 0,04 a aproximadamente 15% en peso de una PVP de K60 a K100. Se puede formular un agente potenciador de la viscosidad, como la PVP (incluida la PVP de K60 a K90) a un bajo porcentaje en peso de la composición (por ejemplo, de 0,5% (p/p) a 5,0% (p/p)) para lograr una composición de baja viscosidad o mayor porcentaje de peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 5,1% (p/p) a aproximadamente 10% (p/p), 12,5 % (p/p), 15% (p/p) o superior para lograr una composición de alta viscosidad. En otras realizaciones, PVP es de aproximadamente K85 y K95 y es de aproximadamente 3 y 10% en peso de la composición. En aún otra realización, PVP es de aproximadamente 7% -10% (p/p). (Véase la Patente de los Estados Unidos n.º 6.828.308, que se incorpora como referencia en su totalidad.)

Las composiciones descritas en el presente documento que comprenden una sal mineral y un ácido sulfónico

pueden comprender además ácido hialurónico; en determinadas realizaciones, las composiciones comprenden gluconato de zinc, taurina, ácido hialurónico y PVP. Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso de ácido hialurónico (*es decir*, entre aproximadamente 0,01-5,0% (p/p)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1,6 y 2,2 millones de Daltons. En otras realizaciones, el ácido hialurónico, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,0 millones de Daltons y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% en peso. En otra realización más, el ácido hialurónico, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,0 millones de Daltons y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% en peso de la composición.

Los agentes solubilizantes útiles para incluir en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, al menos una o más de ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y metil- β -ciclodextrina. Un ácido sulfónico (por ejemplo, taurina) como se describe en el presente documento, también puede actuar como un agente solubilizante, solubilizando una sal mineral (por ejemplo, gluconato de zinc), que puede aumentar la biodisponibilidad de la sal mineral. La adición de un ácido sulfónico (por ejemplo, taurina) permite el ajuste posterior del pH con un ácido o base apropiado sin la consiguiente precipitación de la sal mineral. El pH de las composiciones se puede ajustar a continuación con el agente de ajuste de pH apropiado (*es decir*, un ácido o base), neutralizando el gluconato de zinc cuando la composición se aplica para tratar afecciones para las cuales se desea un pH neutro (por ejemplo, mucositis oral) o manteniendo o ajustando a un pH ácido cuando la composición se aplica para tratar afecciones para las cuales se desea un pH ácido (por ejemplo, vaginitis atrófica), así como solubilizando gluconato de zinc.

Los procedimientos descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones de la mucosa pueden ser más efectivos cuando la composición comprende uno o más agentes que aumentan (*es decir*, potencian) el tiempo de residencia de la sal mineral y el ácido sulfónico en el sitio de administración de la mucosa (por ejemplo, mucosa oral o mucosa vaginal) (*es decir*, mantienen la presencia de gluconato de zinc y taurina durante un período de tiempo más prolongado en el sitio de la mucosa al que se suministra o administra la composición de lo que producía en ausencia de dicho agente). En consecuencia, se describen en el presente documento, los vehículos de administración poliméricos y otros agentes que contribuyen a aumentar (*es decir*, mejorar) el tiempo de residencia, por ejemplo, formulaciones que potencian la liberación prolongada, como el polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, PEG-40) y los procedimientos para la suministro.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento, pueden formularse para el suministro a la mucosa y usarse en los procedimientos para tratar un trastorno de la mucosa. Las composiciones fisiológicamente aceptables de la invención pueden combinarse o administrarse coordinadamente con un transportador o vehículo adecuado para la administración a una superficie mucosa o epitelial. Por suministro coordinado se entiende que al menos dos composiciones se administran secuencialmente a un sujeto que necesita tratamiento, que puede ser profiláctico o terapéutico en su uso. A modo de ejemplo, una composición que aumenta la biodisponibilidad, aumenta o mantiene el tiempo de residencia de la sal mineral y/o el ácido sulfónico, puede administrarse antes o después de la composición que comprende la sal mineral y el ácido sulfónico.

Las composiciones descritas en el presente documento, pueden comprender además un agente promotor de la absorción. La cantidad de cada principio activo que se formula en una composición con uno o más agentes adicionales para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del modo particular de administración. Si bien el mecanismo de promoción de la absorción puede variar con diferentes agentes que potencian el suministro a la mucosa, los reactivos útiles en este contexto no afectarán adversamente al tejido de la mucosa de manera biológica o estadísticamente significativa y se seleccionarán de acuerdo con las características fisicoquímicas del gluconato de zinc y la taurina, y otros agentes incluidos en la composición. Los agentes que potencian el suministro que aumentan la penetración o la permeabilidad de los tejidos de la mucosa pueden causar alguna alteración de la barrera protectora de la permeabilidad de la mucosa. Un agente potenciador de suministro útil para los procedimientos descritos en el presente documento, son aquellos que, si la administración de dicho agente provoca cambios significativos en la permeabilidad de la mucosa, estos cambios puedan ser reversibles dentro de un marco de tiempo apropiado para la duración deseada de la administración del fármaco. Además, un agente potenciador del suministro adecuado no tiene toxicidad acumulativa sustancial y no induce cambios perjudiciales permanentes en las propiedades de barrera de la mucosa, particularmente cuando las composiciones descritas en el presente documento están destinadas a un uso a largo plazo.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden incluir agentes promotores de la absorción y pueden seleccionarse de pequeñas moléculas hidrófilas, incluyendo, pero sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, etanol, propilenglicol y las 2-pirrolidonas. Como alternativa, se pueden emplear moléculas anfipáticas de cadena larga, por ejemplo, decilmethylsulfóxido, azona, laurilsulfato de sodio, ácido oleico y las sales biliares, para mejorar el suministro o penetración de la mucosa. En realizaciones adicionales, los tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos como el polisorbato 20 y el polisorbato 80) se emplean como compuestos adjuntos, agentes de procesamiento o aditivos de formulación para mejorar el suministro a la mucosa.

Otros agentes promotores de la absorción de la mucosa se seleccionan de una variedad de compuestos, composiciones y moléculas que potencian el suministro, la estabilidad, la actividad o la penetración transepitelial de

la mucosa. Estos incluyen, *inter alia*, ciclodextrinas (por ejemplo, ciclodextrina) y derivados de β -ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina y heptakis (2,6-di-O-metil- β -ciclodextrina)). Estos compuestos, opcionalmente conjugados con uno o más de los principios activos y además formulado opcionalmente en una base oleaginosa, aumentan la biodisponibilidad de, por ejemplo, una sal mineral, un ácido sulfónico, una lactoferrina o una sal mineral de taurato contenida en las formulaciones mucosas de esta divulgación. Sin embargo, los agentes adicionales que potencian la absorción adaptados para el suministro a la mucosa incluyen ácidos grasos de cadena media, que incluyen mono y diglicéridos (por ejemplo, extractos de caprato de sodio de aceite de coco, Capmul) y triglicéridos (por ejemplo, amilodextrina, Estaram 299, Miglyol 810).

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden complementarse con cualquier agente promotor de la penetración adecuado que facilite la absorción, difusión o penetración de gluconato de zinc o taurina a través de las barreras mucosas. El agente promotor de la penetración puede ser cualquier agente tal que sea farmacéuticamente aceptable. Por tanto, en determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones que incorporan uno o más de los agentes promotores de la penetración seleccionados de salicilato de sodio y derivados del ácido salicílico (salicilato de acetilo, salicilato de colina, salicilamida, etc.). También se proporcionan como agentes promotores de la penetración y son sustancias que generalmente se usan como emulsionantes (p. ej., oleilfosfato de sodio, laurilfosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, alquil éteres de polioxietileno, ésteres de alquil polioxietileno, etc.), ácido caproico, ácido láctico, ácido málico y ácido cítrico y sales de metales alcalinos de los mismos, ácidos pirrolidona carboxílicos, ésteres de ácidos alquilpirrolidona carboxílicos, N-alquilpirrolidonas, ésteres de acil prolina y similares.

Un transportador o excipiente fisiológicamente aceptable incluye una carga, diluyente o material de encapsulación sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Un transportador líquido que contiene agua puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables, como uno cualquiera o cualquier combinación de agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes complejantes, agentes solubilizantes, agentes emulsionantes, humectantes, disolventes, agentes de suspensión y/o aumento de la viscosidad (por ejemplo, un espesante), agentes tonificantes, agentes humectantes u otros materiales biocompatibles.

Materiales ejemplares que pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento, como transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa, sacarina sódica y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como el aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de ricino (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado), aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de sodio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos, agua purificada; solución salina isotónica, acetato, lactato, formato y glicolato, solución de Ringer, soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como otras sustancias compatibles no tóxicas que se utilizan o se consideran generalmente seguras (GRAS) para su uso en formulaciones farmacéuticas. Dichos agentes pueden usarse individualmente o en cualquier combinación, o a cualquier concentración. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden glicerina como excipiente, que se formula a un porcentaje en peso de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso de la composición.

Las composiciones también pueden incluir humectantes que incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, glicerina, triacetato de glicerilo, un poliol, un poliol polimérico, ácido láctico y urea. Las composiciones fisiológicamente aceptables descritas en el presente documento, pueden comprender un humectante o cualquier combinación o mezcla de más de un (es decir, al menos dos) humectante.

Las composiciones descritas en el presente documento, también pueden comprender uno o más agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento y agentes perfumantes, también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes en las composiciones descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen lecitina, ácidos grasos C₁₀ a C₁₂, mono y diacil glicéridos, extracto de bilis de buey, ésteres de poliglicerol, ésteres de polietilén sorbitán, propilenglicol, monopalmitato de sorbitán, monosterato de sorbitán, tristerato de sorbitán, lecitina modificada con enzimas, lecitinas hidroxiladas y combinaciones de los mismos. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfito de sodio, metabisulfito sódico, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), ácido etilenglicol tetraacético (EGTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Otros agentes farmacéuticamente aceptables que tienen una o más de las propiedades descritas en el presente documento, pueden encontrarse en el Formulario Nacional de Farmacopea de los Estados Unidos, 1990, 1857-1859. Cualquier excipiente o transportador adecuado conocido por los expertos en la materia para uso en composiciones

farmacéuticas puede emplearse en las composiciones descritas en el presente documento. Los excipientes para uso terapéutico son bien conocidos, y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). En general, como se discute en el presente documento, el tipo de excipiente se selecciona basándose en el modo de administración.

- 5 Las composiciones pueden comprender además ingredientes que actúan como vehículos de suministro, que incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, emulsiones de agua en aceite, vehículos de aceite biodegradable, emulsiones de aceite en agua, microcápsulas biodegradables y liposomas. Si bien cualquier excipiente o transportador adecuado conocido y disponible para una persona con experiencia en la materia puede emplearse en las composiciones descritas en el presente documento, el tipo de transportador variará dependiendo del modo de administración y si se desea una liberación prolongada. En los procedimientos descritos en el presente documento, una composición farmacéutica se puede administrar mediante el uso de inserto(s), perla(s), formulación (formulaciones) de liberación programada, parche(s) o formulación (formulaciones) de liberación rápida.

- 10 Una composición desvelada en el presente documento puede destinarse a la administración rectal (para el tratamiento de la mucosa rectal), oral o vaginal, en la forma en que se fundirá en el espacio recto, oral o vaginal, y liberará el fármaco o los componentes de la composición. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa tal como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 15 Las composiciones descritas en el presente documento, pueden estar libres de endotoxinas. Una composición libre de endotoxinas descrita en el presente documento está sustancialmente libre de endotoxinas y/o sustancias pirógenas relacionadas (es decir, una endotoxina no es detectable por procedimientos aceptados por agencias reguladoras para demostrar con suficiente sensibilidad si una endotoxina está presente). Las endotoxinas incluyen toxinas que están presentes en microorganismos viables e incluyen toxinas que se liberan solo cuando los microorganismos carecen de integridad celular o mueren. Las sustancias pirógenas incluyen sustancias termoestables que inducen fiebre (lipopolisacáridos y glicoproteínas) ubicadas en la membrana externa de las bacterias y otros microorganismos. Estas sustancias pueden causar fiebre, hipotensión y shock cuando se administran a seres humanos. Las composiciones de fabricación que están libres de endotoxinas pueden requerir equipo especial, expertos artesanos, y pueden ser significativamente más costosas que hacer las formulaciones que no están libres de endotoxinas.

- 20 En realizaciones específicas, las composiciones fisiológicamente aceptables de la invención comprenden además uno o más de 0,05% a 3,0% (p/p) de ácido glicirretínico; 0,04% a 15% (p/p) de polivinilpirrolidona (PVP); de 0,01% a 5,0% (p/p) de ácido hialurónico; y glicerina de 0,05% a 3,0% (p/p). En otras realizaciones específicas, la composición comprende 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina y 4,0% de PVP (p/p); o como alternativa, 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0% (p/p) de taurina y 8,0 % de PVP (p/p); o en algunas otras realizaciones, 2,0 % (p/p) de gluconato de zinc, 4,0 % (p/p) de taurina y 4,0% de PVP (p/p). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la inclusión de PVP y ácido hialurónico promueve la adherencia de la composición a la mucosa, lo que proporciona un recubrimiento protector de cualquier terminación nerviosa expuesta, reduciendo de este modo, el dolor, promoviendo la cicatrización y curación de cualquier ulceración, lesión o microlesión de la mucosa.

- 25 En otras realizaciones determinadas, los procedimientos para tratar un trastorno de la mucosa o dérmico pueden incluir la administración de una composición formulada para contener agua purificada, PVP, taurina, gluconato de zinc, PEG-40, aceite de ricino hidrogenado, sacarina de sodio, hidróxido sódico y un agente aromatizante. En otras realizaciones específicas, la composición comprende agua purificada, PVP, taurina, gluconato de zinc, PEG-40, aceite de ricino hidrogenado, sacarina de sodio, hidróxido sódico y un agente aromatizante. En una realización específica, se proporciona una composición que comprende 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0 % (p/p) de taurina, 1,0% (p/p) de ácido glicirretínico (un agente aromatizante, también denominado en el presente documento un agente modificador o alterador del sabor), 1,0% (p/p) de polivinilpirrolidona (PVP, que actúa como un agente de potenciación de la viscosidad o agente espesante), 0,1 % (p/p) de ácido hialurónico y 0,1 % (p/p) de glicerina. En una realización específica, el pH de la composición se ajusta para ser pH neutro, por ejemplo, entre pH 5,5 y pH 7,5. En otras realizaciones determinadas, el pH de la composición se ajusta entre 3,5 y 4,5. Debido a que la composición anterior tiene un porcentaje de PVP en peso de 1,0%, esta formulación se consideraría de baja viscosidad.

- 30 En otra realización, la composición puede formularse para comprender 0,5% (p/p) de gluconato de zinc, 1,0 % (p/p) de taurina, 1,0 % (p/p) de ácido glicirretínico, 8,0 % (p/p) de polivinilpirrolidona (PVP), 0,1 % (p/p) de ácido hialurónico, 0,1 % (p/p) de glicerina. En determinadas realizaciones, el pH de la composición se ajusta entre 3,5 y 4,5. Una composición de este tipo puede usarse para tratar enfermedades y trastornos de la mucosa urogenital descritos en el presente documento, que incluyen, pero sin limitación, sequedad vaginal y vaginitis atrófica.

- 35 En otras realizaciones específicas, los procedimientos para tratar un trastorno dérmico o de la mucosa comprenden administrar una composición de la invención como se describe en el presente documento con la condición de que estén excluidas una composición que consiste en agua desionizada, gluconato de zinc, ácido ascórbico, metilcelulosa, taurina, metilparabeno, propilparabeno y FD y C. Azul N.º: 1 y una composición que consiste en agua desionizada, gluconato de zinc, carboximetilcelulosa, taurina, metilparabeno, propilparabeno y FD y C. Azul N.º: 1.

La administración tópica se refiere a la administración de la composición a la superficie del tejido a tratar y a la cual la composición tendrá un efecto beneficioso, tal como a una membrana mucosa, incluyendo, pero sin limitación, una membrana mucosa orofaríngea, una membrana mucosa vaginal o membrana mucosa anal. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden además una proteína o polipéptido que presenta propiedades y características que son útiles para tratar uno o más de los trastornos de la mucosa y dérmicos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, el polipéptido es una transferrina, y en una realización específica, la transferrina es la lactoferrina. La lactoferrina es una proteína de unión a hierro no hemo globular que se encuentra en la leche y es producida por células epiteliales en la superficie de las superficies de la mucosa y se ha demostrado que tiene propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas y antiinflamatorias (véase, p. Ej., Conneely, J. Amer. Coll. Nutr. 20(5):389S-395S, 2001; van der Strate y col., Antiviral Res. 52: 225-39 (2002); Antonini. Cell. Mol. Life Sci. 62: 2576-87 (2006); Ward y col., Cell. Mol. Life Sci.: 2540-48 (2006); Bellamy y col., Biochim. Biophys. Acta 1121:130-36 (1992)). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la lactoferrina puede reducir la inflamación al reducir y/o mantener la producción de factores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , y NF- κ B, por ejemplo, a un nivel que reduce, anula, previene, minimiza los efectos inflamatorios destructivos (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud Internacional n.º WO 2007/065482, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad).

La lactoferrina contiene típicamente dos iones de Fe + ³ unidos (también conocidos como hierro III o FeIII). La lactoferrina de longitud completa tiene un peso molecular de aproximadamente 80 kDa, y pertenece a la familia de proteínas transferrina. También se ha indicado que el peso molecular de la lactoferrina es de 78 kDa. La diferencia en el tamaño molecular indicado puede representar la presencia o ausencia de una modificación de oligosacárido unido a N. La estructura polipeptídica de la lactoferrina comprende dos dominios homólogos, posiblemente derivados de la duplicación intragénica.

La lactoferrina puede ser lactoferrina humana, lactoferrina bovina, lactoferrina murina o lactoferrina de búfalo. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento comprenden lactoferrina bovina; en otras realizaciones, las composiciones comprenden lactoferrina humana. La lactoferrina bovina se puede producir en grandes cantidades aislando el polipéptido de la leche de vaca. La lactoferrina también se puede obtener de fuentes comerciales. La lactoferrina también se puede producir de forma recombinante de acuerdo con los procedimientos practicados de forma rutinaria en las técnicas de biología molecular y expresión de proteínas.

La secuencia de aminoácidos de la lactoferrina se conoce desde hace mucho tiempo en la técnica y está fácilmente disponible en cualquiera de las bases de datos de proteínas fácilmente disponibles en la técnica. El polipéptido según se indica tiene alrededor de 692-711 aminoácidos. Las secuencias de aminoácidos ejemplares para la lactoferrina humana están ubicadas en la base de datos GenBank (Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI)) e incluyen, pero no están limitadas de ninguna manera, a los números de Acceso AAA59511.1, ACF19793.1, AAR122776.1 y AAW71443.1. Las secuencias de aminoácidos ejemplares disponibles en la técnica para la lactoferrina bovina incluyen, pero no se limitan a, los números de acceso AAA30610.1, AAA30617.1, AAA30609.1 y AAA21722.1. Las secuencias de polinucleótidos codificantes pueden obtenerse fácilmente de una manera similar a partir de bases de datos disponibles públicamente o deduciendo una secuencia de polinucleótidos codificante de la secuencia de aminoácidos. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden un fragmento polipeptídico de lactoferrina. En determinadas realizaciones, los fragmentos de polipéptidos de lactoferrina retienen la actividad antimicrobiana. Por ejemplo, un dominio catiónico en el extremo amino terminal de la lactoferrina (restos de aminoácidos 18-40) retiene la actividad antimicrobiana (véase, por ejemplo, Bellamy, y col., *citado anteriormente*; Conneely, *citado anteriormente*). La actividad antimicrobiana de la lactoferrina es estructuralmente distinta y está separada de su actividad de unión al hierro. Otros fragmentos descritos en la técnica incluyen fragmentos llamados lóbulo N y lóbulo C, y fragmentos más pequeños dentro de cada lóbulo N y lóbulo C (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud Internacional n.º WO 2007/065482). El lóbulo N se refiere a la región amino terminal de la lactoferrina (desde el aminoácido en la posición 1 hasta aproximadamente la posición 280; el lóbulo C se refiere a una región carboxi terminal de la lactoferrina desde aproximadamente el aminoácido en la posición 285 hasta el aminoácido 692).

La lactoferrina puede prepararse aislando la proteína de una fuente de leche o calostro. La lactoferrina aislada significa que la proteína se elimina (es decir, se purifica parcialmente o se purifica totalmente de manera que otros componentes presentes en la fuente de lactoferrina no son detectables) de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, cuando el polipéptido está presente en un animal vivo, no se considera aislado; sin embargo, el mismo polipéptido, separado de algunos o todos o la mayoría de los materiales coexistentes en el sistema natural, se considera aislado. Como alternativa, la lactoferrina puede producirse de forma recombinante de acuerdo con procedimientos practicados de manera rutinaria por un experto en la técnica de biología molecular, particularmente debido a que la secuencia polipeptídica de lactoferrina y la secuencia de nucleótidos codificante se conocen desde hace tiempo en la técnica.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender lactoferrina de longitud completa, o lactoferrina truncada, o fragmentos de lactoferrina. Las moléculas truncadas son polipéptidos que comprenden menos de la secuencia de aminoácidos de longitud completa del polipéptido. Como se usa en el presente documento, "deleción" tiene su significado común tal como lo entienden aquellos familiarizados con la técnica, y puede referirse a moléculas que carecen de una o más partes de una secuencia de cualquier extremo o de una

región no terminal, en relación con una molécula de longitud completa correspondiente, por ejemplo, como en el caso de las moléculas truncadas proporcionadas en el presente documento. Las moléculas truncadas que son polímeros biológicos lineales, como los polipéptidos, pueden tener una o más de una delección de cualquiera de los extremos de la molécula o una delección de una región no terminal de la molécula, donde dichas delecciones pueden ser delecciones de cualquier número de aminoácidos, incluidos una delección que es un aminoácido hasta aproximadamente 675 aminoácidos. En el presente documento también se proporcionan composiciones que comprenden un polipéptido que comprende un fragmento de lactoferrina como se describe en el presente documento. Un fragmento de lactoferrina puede comprender cualquier número de aminoácidos contiguos entre al menos 10 y 700 aminoácidos (incluidos, pero sin limitación, al menos 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 200, 300, 400 y 500 aminoácidos y cualquier número entero de aminoácidos entre 10 y 690).

La lactoferrina que puede incluirse en las composiciones descritas en el presente documento o que puede incluirse en una composición separada fisiológicamente aceptable puede contener una o más sustituciones de aminoácidos (llamada en este documento una variante de lactoferrina). Las sustituciones conservativas de aminoácidos son bien conocidas y pueden ocurrir naturalmente en el polipéptido o pueden introducirse cuando el polipéptido se produce de forma recombinante. Las sustituciones, delecciones y adiciones de aminoácidos pueden introducirse en un polipéptido utilizando procedimientos de mutagénesis bien conocidos y practicados de forma rutinaria (véase, por ejemplo, Sambrook y col. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY 2001)). Pueden emplearse procedimientos de mutagénesis específicos de sitio (o específicos de segmento) dirigidos a oligonucleótidos para proporcionar un polinucleótido alterado que tiene codones particulares alterados de acuerdo con la sustitución, delección o inserción deseada. Las variantes de delección o truncamiento de proteínas también pueden construirse utilizando sitios de endonucleasas de restricción convenientes adyacentes a la delección deseada. Después de la restricción, los salientes pueden completarse y el ADN religarse. Como alternativa, las técnicas de mutagénesis de aleatoria, tal como la mutagénesis por barrido de alanina, la mutagénesis de la reacción en cadena de la polimerasa con tendencia a error y la mutagénesis dirigida por oligonucleótidos se pueden usar para preparar variantes de polipéptidos y variantes de fragmentos de lactoferrina (véase, p.ej., Sambrook y col., *citado anteriormente*).

Los ensayos para evaluar si la variante de lactoferrina se pliega en una conformación comparable al polipéptido o fragmento no variante incluyen, por ejemplo, la capacidad de la proteína para reaccionar con anticuerpos monoclonales o policlonales que son específicos para epítopos nativos o desplegados, la retención de funciones de unión al ligando, y la sensibilidad o resistencia de la proteína mutante a la digestión con proteasas (véase Sambrook y col., *citado anteriormente*). Las variantes de lactoferrina como se describen en el presente documento se pueden identificar, caracterizar y/o producir de acuerdo con estos procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos conocidos en la técnica, que son practicados de forma rutinaria por personas expertas en la técnica.

Los polipéptidos de lactoferrina, variantes y fragmentos de los mismos, pueden prepararse sin alterar la actividad biológica de la molécula de proteína resultante (es decir, sin alterar una o más actividades funcionales de una manera estadísticamente significativa o biológicamente significativa). Por ejemplo, tales sustituciones se hacen generalmente intercambiando dentro de los grupos de restos polares, restos cargados, restos hidrófobos, restos pequeños, y similares. El efecto de cualquier sustitución de aminoácidos puede determinarse empíricamente simplemente probando la proteína modificada resultante para determinar su capacidad para funcionar en un ensayo biológico, o para unirse a un ligando relacionado o molécula diana. A modo de ejemplo, la capacidad de la variante o fragmento de lactoferrina para unirse al hierro, muestra actividad antimicrobiana y/o muestra actividad antiinflamatoria puede determinarse de acuerdo con los procedimientos practicados por un experto en la materia.

La lactoferrina, una variante o fragmento de la misma, puede incluirse en la composición de la invención combinando todos los componentes y otros agentes como se describe en el presente documento. Como alternativa, la lactoferrina, una variante o fragmento de la misma, pueden administrarse en una composición separada y administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de una composición de la invención (también denominada administración coordinada). Una composición que comprende lactoferrina puede administrarse por vía tópica o sistémica, o administrarse tanto por vía tópica (por ejemplo, a una membrana mucosa, por ejemplo, por vía oral o vaginal) como por vía sistémica al mismo tiempo o en momentos variables. En consecuencia, en determinadas realizaciones, una composición de la invención que comprende lactoferrina (o una variante o fragmento de la misma) puede administrarse localmente (por ejemplo, a una superficie de la mucosa, por ejemplo, mucosa oral o vaginal). En otras realizaciones, una composición separada fisiológicamente aceptable que comprende lactoferrina (o una variante o fragmento de la misma) y uno o más transportadores (o excipientes) fisiológicamente aceptables y que carece de una sal mineral y un ácido sulfónico, se administra secuencialmente (ya sea antes o después) o simultáneamente con la administración de una composición fisiológicamente aceptable de la invención, cuya composición puede, pero no necesariamente, comprender también lactoferrina. Cuando se administran dos composiciones separadas, las composiciones pueden estar en una forma diferente.

En una realización, los procedimientos proporcionados en el presente documento para tratar una enfermedad o trastorno de la mucosa comprenden administrar una primera composición que es una composición fisiológicamente aceptable que comprende una sal mineral (por ejemplo, gluconato de zinc) y un ácido sulfónico (por ejemplo, taurina) y administrar una segunda composición que comprende lactoferrina en la ausencia (es decir, que carece) tanto de una sal mineral como de un ácido sulfónico. La segunda composición se puede administrar antes de, al mismo

tiempo con o después de la administración de la primera composición. En una realización particular, la primera composición (es decir, que comprende una sal mineral y un ácido sulfónico) se administra por vía tópica al tejido a tratar (por ejemplo, se administra por vía tópica a la mucosa oral, mucosa vaginal o mucosa anal) y se administra la segunda composición (es decir, que comprende lactoferrina) oralmente, que puede tener un efecto tópico así como un efecto sistémico. En otra realización particular, la primera composición comprende una sal mineral (por ejemplo, gluconato de zinc) y un ácido sulfónico (por ejemplo, taurina) y lactoferrina. En ciertas realizaciones, la primera composición que comprende la sal mineral y el ácido sulfónico está en forma de un gel y la segunda composición que comprende lactoferrina está en una forma apropiada para la administración oral (que se describe en el presente documento y se conoce en la técnica).

La lactoferrina puede formularse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en una composición descrita en el presente documento o en una composición separada para su administración. Cualquier excipiente o transportador fisiológica o farmacéuticamente adecuado conocido por los expertos en la materia para su uso en composiciones farmacéuticas puede emplearse en las composiciones descritas en el presente documento que comprenden lactoferrina. Los excipientes para uso terapéutico son bien conocidos, y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Por ejemplo, se puede usar solución salina y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. En la composición se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes. Por ejemplo, se pueden agregar benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una dosis óptima de lactoferrina generalmente se puede determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente. Los resultados de estudios en animales con lactoferrina han indicado que la lactoferrina es bien tolerada con un mínimo de efectos tóxicos en dosis de 2000 mg/kg/día. En determinadas realizaciones de los procedimientos proporcionados en el presente documento, la lactoferrina puede administrarse desde aproximadamente 50 a 400 mg de lactoferrina por día, desde aproximadamente 400 a 1000 mg por día, desde aproximadamente 1 gramo a 5 gramos por día, o desde aproximadamente 5 gramos a 10 gramos por día, o desde aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos por día, que pueden administrarse en una o en múltiples dosis. Generalmente se prefiere el uso de la dosis mínima que sea suficiente para proporcionar una terapia eficaz. En general, los pacientes se pueden monitorizar para determinar su eficacia terapéutica o profiláctica usando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, los cuales serán familiares para los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, un dispositivo que es un gel puede usarse para tratar un trastorno de la mucosa vaginal, tal como la sequedad vaginal y la vaginitis atrófica, y puede aplicarse intravaginalmente.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden suministrarse a una dosis y durante un tiempo suficiente para tratar una enfermedad o trastorno dérmico o mucoso. La liberación de una dosis puede normalizarse y/o mantenerse sustancialmente durante un período de administración eficaz que varía de 0,001 a 1,0 horas, de 0,001 a 0,01 horas, de 0,025 a 0,05 horas, de 0,01 a 0,05 horas, de 0,1 a 2,0 horas; de 0,4 a 1,5 horas; de 0,7 a 0,5 horas; o de 0,8 a 1,0 horas. En algunos procedimientos de administración, el período de suministro puede ser de muchas horas o días según sea necesario para proporcionar beneficios al sujeto. Una composición desvelada en el presente documento se puede administrar una vez al día, o varias veces al día (por ejemplo, dos veces, tres, cuatro o cinco veces al día), una vez cada dos días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, o una vez al mes, según sea necesario para tratar o prevenir, o modular la aparición de un síntoma, o mejorar de otro modo el resultado de un trastorno de la mucosa o dérmico. La administración de una composición desvelada en el presente documento puede comenzar antes del inicio o detección de los síntomas de la mucositis oral (por ejemplo, antes de una primera administración de quimioterapia o radioterapia que se espera que tenga un efecto secundario, como la mucositis oral). Como alternativa, las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse después del tratamiento de quimioterapia o radioterapia, pero antes del inicio de un síntoma de mucositis oral, o la administración puede comenzar después de que se detecte un síntoma de mucositis oral (o estomatitis oral).

Una composición descrita en el presente documento para el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones de la mucosa vaginal, incluida la sequedad vaginal y la vaginitis atrófica, se puede administrar diariamente, semanalmente o cada dos semanas, o de otra manera durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, durante diez, veinte, treinta, treinta y cinco o más días (por ejemplo, 12 semanas). Dicho tratamiento puede continuar hasta que se produzca uno o más de lo siguiente: aumento del grosor del epitelio vaginal (en relación con el espesor del epitelio antes de iniciar el tratamiento); el índice de maduración aumenta (en relación con el índice de maduración antes de iniciar el tratamiento); en el pH vaginal disminuye (en relación con pH antes de iniciar el tratamiento); la gravedad de un síntoma molesto (p. ej., sequedad vaginal, sequedad vaginal, irritación/picazón vaginal, dolor vaginal, dificultad para orinar, micción frecuente, dolor durante el coito o sangrado después del coito) disminuye con respecto al mismo antes de iniciar el tratamiento. Como se describe con mayor detalle en el presente documento, se pueden realizar pruebas de Papanicolaou y se puede contar el número de células parabasales, intermedias y superficiales, y calcular el porcentaje de cada tipo de célula para determinar un Índice de maduración. Un índice de maduración representa el grado de proliferación y maduración de, por ejemplo, las células vaginales. Un índice de maduración puede indicarse como un porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales

según lo determinado por los cálculos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los porcentajes se pueden usar en la siguiente ecuación para determinar un Índice de Maduración = (% de células Parabasales X 0) + (% de células Intermedias X 0,5) + (% de células Superficiales X 1,0).

Enfermedades, Trastornos y Afecciones Dérmicas y de la Mucosa y Tratamiento de los Mismos

5 Las composiciones de la invención son útiles para tratar enfermedades, trastornos y afecciones dérmicas y de la mucosa, e incluyen enfermedades y trastornos y afecciones inflamatorias de la mucosa (por ejemplo, mucositis y vaginitis atrófica). La mucositis se refiere a la inflamación y ulceración de una membrana mucosa y puede ocurrir en uno o más sitios de la mucosa ubicados en la superficie de la mucosa de la cavidad oral (o cavidad orofaríngea), tracto gastrointestinal, vagina, vejiga, recto, ano, pulmón, esófago, superficie de la mucosa de la cavidad nasal, oído o mucosa ocular. En una realización específica, las composiciones se proporcionan en el presente documento para tratar y/o prevenir la mucositis que comprende mucositis oral o estomatitis oral mediante la administración de las composiciones descritas en el presente documento. En otra realización específica, el trastorno de la mucosa prevenido o tratado por las composiciones descritas en el presente documento incluye vaginitis atrófica, sequedad vaginal, ardor vaginal, ulceración vaginal, ardor vulvar, dispareunia, leucorrea y prurito vulvar. En otras realizaciones determinadas, el trastorno de la mucosa comprende ulceración oral, enfermedad de Crohn, periodontitis, cistitis intersticial y una herida. En otras realizaciones más, las composiciones proporcionadas en el presente documento son útiles para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección dérmica, incluyendo eccema, psoriasis, xerosis, eritema, daño de la piel inducido por especies de radicales de oxígeno y otras enfermedades, afecciones y trastornos dérmicos, incluidos otros trastornos dérmicos inflamatorios. En determinadas realizaciones, el trastorno de la mucosa tratable por las composiciones descritas en el presente documento es consecuencia de una cualquiera o más de insuficiencia hormonal, trasplante de médula ósea, quimioterapia, radioterapia, infección vírica, infección micótica e infección bacteriana. En una realización particular, el trastorno de la mucosa es el resultado de o está asociado con uno o ambos de quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de un tumor de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, una leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, melanoma, cáncer de hígado, cáncer broncopulmonar, cáncer urinario y/o cáncer de colon. En otras realizaciones específicas, las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para tratar la insuficiencia hormonal, que en realizaciones particulares es la insuficiencia de estrógeno que es consecuencia, asociada con, o el resultado de la perimenopausia o menopausia.

30 La mucositis oral puede iniciarse por los efectos citotóxicos de la quimioterapia y/o la radioterapia sobre las células epiteliales de división rápida de la mucosa orofaríngea, que se ve agravada por la infección tanto con la flora oral endógena como con patógenos bacterianos y fúngicos oportunistas. Las complicaciones relacionadas con la mucositis oral varían en las diferentes poblaciones de pacientes afectadas, pero incluyen dolor, mala ingesta oral con la consiguiente deshidratación y pérdida de peso, e infección sistémica con organismos originados en la cavidad oral (Sonis, 1993b, *citado anteriormente*). El dolor asociado con la mucositis oral puede ser grave y requerir analgésicos narcóticos, y la dificultad para comer puede hacer que los pacientes reciban nutrición parenteral total. El epitelio oral dañado de la mucosa oral y la respuesta inmunitaria defectuosa que se encuentra a menudo en estos pacientes ofrece una ruta fácil para la entrada de organismos de la boca a la circulación sistémica y la posibilidad de sepsis. Debido a estas complicaciones, la mucositis oral puede ser una toxicidad directa limitante de la dosis de la radioterapia o el tratamiento de quimioterapia, lo que da como resultado una terapia inadecuada para el cáncer.

40 Las terapias utilizadas para tratar tumores, así como los protocolos de quimioterapia muy agresivos utilizados en el trasplante de médula ósea se asocian con una alta incidencia de mucositis oral. Los pacientes más jóvenes parecen tener una incidencia aún mayor, que puede deberse a su recambio de células epiteliales más rápido y, por lo tanto, a la susceptibilidad a los fármacos citotóxicos (Sonis 1993a, *citado anteriormente*). La incidencia de mucositis oral también está relacionada con la elección del agente quimioterapéutico, con agentes quimioterapéuticos de uso común como carmustina (BCNU), clorambucil (LEUKERAN), cisplatino (PLATINOL), citarabina, doxorubicina (ADRIAMICINA), fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MEXATO) y plicamicina (MITRACINA) siendo conocidos por su potencial estomatotóxico directo (Sonis, 1993b, *citado anteriormente*). La probabilidad de que un paciente que recibe quimioterapia o radioterapia desarrolle mucositis aumenta en los pacientes que fuman, tienen mala salud oral o dental, usan tabaco para masticar, beben alcohol, están deshidratados y padecen enfermedades subyacentes, como enfermedad renal, diabetes o VIH/SIDA.

55 La aplicación tópica localizada de agentes que pueden usarse para tratar trastornos orales de epitelios de la mucosa como la mucositis oral presenta problemas únicos. Por ejemplo, debido a la salivación y/o a la ingesta de alimentos o líquidos, a menudo puede ser difícil obtener suficiente mucoadhesión y tiempo de residencia en la boca para que el agente sea eficaz. Otras dificultades asociadas con la aplicación oral tópica de medicamentos incluyen la decoloración de los dientes y el cumplimiento del paciente. Antes de la divulgación en el presente documento, las formulaciones orales que proporcionan una buena mucoadhesión y tiempo de residencia en la boca, al mismo tiempo que proporcionan altos niveles de cumplimiento por parte del paciente, no están fácilmente disponibles.

60 Las composiciones de la invención son útiles para tratar un trastorno de la mucosa tal como la mucositis oral que puede reducir el amplio espectro en la mucositis, la actividad antimicrobiana, la reducción del dolor, la buena estabilidad, la mucoadhesión y el tiempo de residencia en la boca y los altos niveles de cumplimiento del paciente. Como consecuencia de la administración de las composiciones descritas en el presente documento para el

tratamiento de la mucositis oral, que puede disminuir la inflamación y promover la restauración y cicatrización de la membrana mucosa, lo que incluye minimizar o inhibir la aparición de microlesiones y ulceración, la susceptibilidad de la membrana mucosa a la invasión y colonización por microorganismos (como *Candida albicans* (agente causal de la fiebre) puede disminuir, previniendo o disminuyendo, de este modo, la probabilidad de infección microbiana, y/o disminuyendo la recurrencia y frecuencia de infecciones microbianas.

La mucositis oral o gastrointestinal es una inflamación y ulceración dolorosa de una membrana mucosa que recubre el tracto digestivo. La fisiopatología de la mucositis se puede dividir en 5 etapas, que incluyen una fase de iniciación, una fase de generación de mensajes, una fase de señalización y amplificación, una fase de ulceración y una fase de curación. La fase de iniciación a menudo se asocia con la producción de radicales libres (causados por la quimioterapia o la radioterapia, por ejemplo), que dañan el ADN de las células y regulan al alza el crecimiento de las citoquinas inflamatorias. Cuando las citoquinas inflamatorias se regulan al alza, marca el inicio de la fase de ulceración. La fase de curación implica el movimiento de las células epiteliales al sitio de la úlcera y el inicio de la reepitelización de la úlcera. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar (profilácticamente o terapéuticamente) cualquiera o una combinación de las etapas patofisiológicas de la mucositis, incluida la mucositis oral, en un sujeto que tenga o pueda tener mucositis o estomatitis (incluida la cistitis intestinal).

La estomatitis oral es una inflamación del revestimiento mucoso de las estructuras de la boca, incluidas las mejillas, las encías, la lengua, los labios, la garganta y el paladar o la base de la boca. La estomatitis puede ser causada por una higiene bucal deficiente, dentaduras postizas mal ajustadas o por quemaduras en la boca causadas por alimentos o bebidas calientes, medicamentos, reacciones alérgicas, radioterapia o infecciones. La anemia por deficiencia de hierro también puede causar estomatitis, incluyendo irritación y fisuras en las comisuras de los labios (por ejemplo, estomatitis angular o queilitis angular).

Los sujetos con cáncer generalmente muestran síntomas de mucositis (o estomatitis) cuatro o cinco días después de comenzar el tratamiento (por ejemplo, quimioterapia), alcanzando un máximo alrededor del día 10 y mejorando lentamente en el transcurso de pocas semanas. La mucositis asociada con la administración de radioterapia generalmente aparece al final de la segunda semana de tratamiento y puede durar de seis a ocho semanas. Además, la recuperación de la mucositis puede ser más lenta y complicada por la infección con uno o más virus, bacterias u hongos oportunistas que infectan las llagas o úlceras que son sintomáticas de la mucositis. Una pérdida de la percepción del gusto (como resultado de la mucositis) a menudo hace que comer sea más difícil para un paciente, lo que, a su vez, conduce a la pérdida de peso. Por tanto, las composiciones de la invención son útiles para prevenir, retrasar la aparición, reducir la duración de, o tratar de otro modo la mucositis oral mediante la administración de las composiciones descritas en el presente documento.

El tratamiento de la mucositis oral o la estomatitis oral puede controlarse durante todo el régimen de tratamiento y puede evaluarse al final del tratamiento mediante la determinación de la cantidad de alimentos y líquidos que ingiere el sujeto, la pérdida de peso o la ganancia, evaluando el dolor, que también puede determinarse subjetivamente así como objetivamente, por ejemplo, al monitorizar el uso de analgésicos, incluyendo medicamentos de venta libre y narcóticos. La curación de los tejidos se puede evaluar por un proveedor clínico durante el curso del tratamiento de acuerdo con los procedimientos y estándares en la técnica médica.

Las composiciones de la invención son útiles para tratar o prevenir la vaginitis atrófica que incluye una inflamación de la vagina, que a veces se extiende al tracto urinario externo, que puede estar asociada con un adelgazamiento o encogimiento de los tejidos de la mucosa o capas epiteliales asociadas. Una disminución en la lubricación vaginal (es decir, la sequedad vaginal) a menudo se asocia con vaginitis atrófica.

Una o más de una variedad de causas (por ejemplo, la reducción de estrógenos postmenopáusicas) puede llevar al desarrollo progresivo de vaginitis atrófica. A lo largo del ciclo de vida de una mujer, el epitelio vaginal experimenta cambios en respuesta al nivel de estrógeno circulante. Estimulado por el estrógeno materno, el epitelio vaginal es rugoso y rico en glucógeno en el recién nacido. Durante la infancia, el epitelio permanece delgado hasta la pubertad, cuando vuelve a engrosarse como resultado de la estimulación con estrógenos. Después de la menopausia, los niveles de estrógenos circulantes (principalmente estradiol) se reducen drásticamente de más de 120 pg por ml a aproximadamente 18 pg por ml. Las mujeres postmenopáusicas pueden presentar numerosas transformaciones citológicas después de la reducción de estrógenos, incluida la proliferación de tejido conectivo, la fragmentación de la elastina y la hialinización del colágeno. Estos cambios pueden dar lugar a granulación, fisuras, equimosis, telangiectasias y ulceraciones de la mucosa vaginal (Rigg L.A., Int. J. Fertil. 31:29-34, 1986). Los cambios postmenopáusicos en la composición del tejido no se limitan al tracto genital, sino que también incluyen el tracto urinario debido al origen embriológico común compartido. Por lo tanto, los epitelios tanto vaginales como uretrales de la mucosa asociada son dependientes de los estrógenos y se modifican adversamente en un entorno privado de estrógenos.

La menopausia es una de las principales causas de la disminución de los niveles de estrógenos circulantes y se asocia comúnmente con vaginitis atrófica. A menudo se requiere una disminución a largo plazo de la estimulación con estrógenos antes de que surjan los síntomas de vaginitis atrófica, uno de los signos tempranos es una disminución en la lubricación vaginal. Sin embargo, incluso en mujeres no menopáusicas, la producción de estrógenos ováricos puede interrumpirse con radioterapia, quimioterapia, trastornos inmunitarios y ooforectomía. Los

efectos secundarios de los medicamentos antiestrógenos, como medroxiprogesterona (PROVERA), tamoxifeno (NOLVADEX), danazol (DANOCRINE), leuprolida (LUPRON) y nafarelina (SYNAREL), también están implicados como causas de vaginitis atrófica (Beard, Postgrad. Med. 91:257-60, 1992). Un aumento en la gravedad de los síntomas ocurre en mujeres que, naturalmente, tienen deficiencia de estrógenos premenopáusicas, fuman cigarrillos, no han dado a luz por vía vaginal, reciben radioterapia o quimioterapia u otros medicamentos descritos en el presente documento, tienen un trastorno inmunitario, se les han extraído los ovarios, después del embarazo, lactantes, o que exhiben niveles no fluctuantes de estrógeno (Pandit y col., Am. J. Med. Sci. 314:228-31, 1997; Kalogeraki y col., *In Vivo* 10:597-600, 1996; Dupont y col., Maturitas 13:297-311, 1991). Una atrofia más leve ocurre en mujeres postmenopáusicas que participan en el coito, tienen niveles más altos de andrógenos y no se han sometido a cirugía vaginal (Pandit y col., *citado anteriormente*; Beard, *citado anteriormente*; Kalogeraki, *citado anteriormente*; Dupont y col., *citado anteriormente*; Leiblum y col., JAMA 249:2159-98, 1983). Además, muchas mujeres más jóvenes y las que están en la perimenopausia (*es decir*, el período de transición menopáusica) también pueden experimentar sequedad vaginal periódica y problemas asociados.

Los síntomas genitales postmenopáusicos incluyen sequedad, ardor, dispareunia, pérdida de secreciones vaginales, leucorrea, prurito vulvar, sensación de presión, prurito y secreción maloliente amarilla. (Pandit y col., *citado anteriormente*; Beard, *citado anteriormente*; Mettler y col., Maturitas 14:23-31, 1991). Los síntomas urinarios de malestar uretral, la frecuencia, la hematuria, la infección del tracto urinario, la disuria y la incontinencia de esfuerzo pueden presentar síntomas de vaginitis atrófica (Pandit y col., *citado anteriormente*; Beard, *citado anteriormente*; Bachmann, Maturitas 22(Suppl):S1-5, 1995; Mettler y col., *citado anteriormente*). Además, muchos, si no todos, los síntomas de la vaginitis atrófica pueden exacerbarse por una infección simultánea de candidiasis, tricomoniasis o vaginosis bacteriana.

A medida que aumenta la esperanza de vida de las mujeres, el impacto de la sequedad vaginal (que puede preceder y ser un síntoma o afección asociada con la vaginosis atrófica) en la calidad de vida, el funcionamiento sexual y la salud uroginecológica es cada vez más evidente en la práctica diaria de la medicina. Debido a que la esperanza de vida de las mujeres está aumentando, la lesión de la mucosa vaginal también aumenta (por ejemplo, vaginitis/vaginosis y la exposición a medicamentos para tratar estas afecciones). Además, el número de exámenes físicos de rutina realizados a lo largo de la vida de la mujer también aumenta, lo que puede dar como resultado la traumatización de la mucosa vaginal durante el examen digital o pélvico debido a la sequedad vaginal. También se pueden observar Petequias o pequeñas hemorragias en el revestimiento vaginal y evidencia de micro-lesiones vaginales. Además, el introito vaginal puede estrecharse; la superficie epitelial (de la mucosa vaginal) es generalmente muy friable y puede estar ulcerada (Rigg, Int. J. Fertil. 31:29-34, 1986).

Una disminución de los estrógenos (insuficiencia de estrógenos) asociada con mujeres postmenopáusicas es una causa importante de vaginitis atrófica. Sin embargo, las mujeres premenopáusicas también pueden experimentar un malestar significativo asociado con la vaginitis atrófica, que puede iniciarse como un efecto secundario de la radioterapia o la quimioterapia, el trastorno inmunitario, la extirpación de los ovarios, después del embarazo, durante la lactancia o por el consumo de varios medicamentos tales como TOMOXAFEN, DANAZOL, MEDROXIPROGESTERONA, LEUPROLIDA y NAFARELINA. Una disminución de los estrógenos puede causar una reducción de la masa tisular, por lo tanto, aumenta o contribuye a la disminución de la salud del tejido vaginal, lo que aumenta la probabilidad de que se desarrollen microlesiones, lo que a su vez, aumenta la susceptibilidad a infección microbiana. Los tratamientos actualmente disponibles que reciben las mujeres con disminución de estrógenos pueden exacerbar la integridad en disminución del tejido vaginal y contribuir a un ciclo de deterioro de la salud vaginal. Las condiciones de la vaginitis atrófica se pueden exacerbar aún más por la infección oportunista por microorganismos aerobios Gram positivos, microorganismos aerobios Gram negativos, microorganismos anaerobios gram positivos y microorganismos anaerobios gram negativos en el tracto vaginal de mujeres embarazadas y no embarazadas. La vaginitis atrófica se ve particularmente exacerbada en la vaginitis aerobia gram positiva causada por estreptococos del grupo B o *Streptococcus agalactiae*.

Los síntomas de la vaginitis atrófica incluyen dolor vaginal, picor, relaciones sexuales dolorosas y sangrado después de las relaciones sexuales, y diversos grados de ulceración. La vaginitis atrófica a menudo se asocia con una reducción del grosor epitelial de la mucosa vaginal. Los síntomas urinarios de vaginitis atrófica incluyen dolor al orinar, aumento de la frecuencia, sangre en la orina, incontinencia y un aumento en la probabilidad de infección microbiana, que puede ser el resultado de un cambio en el pH vaginal.

Por tanto, en determinadas realizaciones, se proporcionan procedimientos para prevenir, retrasar la aparición, reducir la duración de, o tratar la vaginitis atrófica administrando las composiciones descritas en el presente documento. Como consecuencia de la administración de las composiciones descritas en el presente documento para el tratamiento de la vaginitis atrófica, que puede disminuir la inflamación y promover la restauración y cicatrización de la membrana mucosa urogenital, lo que incluye minimizar o inhibir la ulceración, la susceptibilidad de la membrana mucosa a la invasión y colonización por microorganismos puede disminuir, previniendo o disminuyendo la probabilidad de infección microbiana, y/o disminuyendo la recurrencia y la frecuencia de infecciones vaginales, incluyendo infecciones por levaduras, vaginosis bacteriana, vaginitis aeróbica y tricomonas.

Los procedimientos proporcionados en el presente documento pueden ser útiles para tratar una o más de las afecciones que pueden, pero no necesariamente, preceder, indicar una predisposición a desarrollar vaginitis atrófica,

asociarse con o ser un síntoma de vaginitis atrófica, o se el resultado de o consecuencia de vaginitis atrófica. Las composiciones de la invención son útiles para prevenir, retrasar la aparición, reducir la duración, reducir la recurrencia de, o tratar de otro modo, uno o más de la sequedad genital, prurito y picor (por ejemplo, sequedad vaginal, ardor vaginal, ulceración vaginal, ardor vulvar), dispareunia, leucorrea y prurito vulvar mediante la administración de las composiciones descritas en el presente documento que comprenden una sal mineral y un ácido sulfónico. Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden administrar para mantener el pH de la vagina, que normalmente es un pH ácido (por ejemplo, entre pH 3,5 y 5) o para reducir el pH de la vagina si el pH vaginal es mayor que el pH vaginal considerado pH normal. Los procedimientos descritos en el presente documento también son útiles para tratar estas afecciones cuando la etiología no está relacionada con la vaginitis atrófica. La administración de las composiciones descritas en el presente documento durante un período de tiempo puede de este modo, en general, mejorar y mantener la salud de la mucosa vaginal.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los procedimientos descritos en el presente documento que comprenden administrar una composición de la invención para la prevención o el tratamiento de trastornos de la mucosa, tales como mucositis oral o vaginitis atrófica, pueden relacionarse con una capacidad de la composición para regular a la baja las citoquinas proinflamatorias asociadas con estos trastornos o afecciones. Por ejemplo, Mainnemare y col. (J. Dent. Res. 83(11): 823-831, 2004) encontraron que la taurina-N-monocloramina intracelular (TauCl) en combinación con ácido hipocloroso (HClO) parece jugar un papel crucial en el proceso inflamatorio periodontal al neutralizar la IL-6 y varias metaloproteinasas. Gurujeyalakshmi y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 293:82-9, 2000) informaron que la taurina y la niacina bloqueaban la lesión pulmonar y la fibrosis regulando a la baja la activación de NF-kB inducida por bleomicina en ratones. La taurina y la niacina atenuaron las citoquinas proinflamatorias inducidas IL-1 α , TNF α , IL-6 y TGF β . Sin embargo, ninguno de Mainnemare y col. o Gurujeyalakshmi y col. describen la aplicación tópica de una composición que comprende una sal mineral (por ejemplo, gluconato de zinc) y un ácido sulfónico (por ejemplo, taurina) en el tratamiento de un trastorno de la mucosa tal como la mucositis oral o la vaginitis atrófica.

En un gran estudio de 631 mujeres en cuidado prenatal, Donder y col. (BJOG 109: 34-43, 2002) definieron una nueva clase de flora vaginal anormal que es distinta de la vaginosis bacteriana: vaginitis aeróbica. A diferencia de la vaginosis bacteriana, la vaginitis aeróbica, caracterizada por estreptococos del grupo B y microorganismos aeróbicos de *E. coli*, da como resultado una respuesta inmunitaria del hospedador que conduce a la producción de IL-6, IL-1 β y factor inhibidor de la leucemia en el fluido vaginal. Donder y col. sugieren que la vaginitis aeróbica puede ser un mejor candidato que la vaginosis bacteriana como la causa de las complicaciones del embarazo y el parto prematuro.

Los lactobacilos de Döderlein dependen del glucógeno de células vaginales desprendidas (Pandit y col., Am. J. Med. Sci. 314: 228-31, 1997), que a su vez producen ácido láctico y, por lo tanto, reducen los niveles de pH vaginal a entre 3,5 y 4,5. Un pH vaginal de aproximadamente 3,5 a 4,5 es esencial para la defensa natural del cuerpo contra las infecciones vaginales y del tracto urinario (Semmens y col., JAMA 248: 445-48, 1982). El aumento de los niveles de pH vaginal predisponen a la vagina a la infección bacteriana por estreptococos, estafilococos, coliformes y difteroides (Pandit y col., *citado anteriormente*). De hecho, El pH vaginal suele ser superior a 5,0 en pacientes con vaginitis atrófica debida a infecciones bacterianas oportunistas. Por tanto, los procedimientos proporcionados en el presente documento para prevenir, retrasar la aparición, reducir la duración de, o tratar de otro modo la vaginitis, la vaginosis y la vaginitis atrófica, administrando las composiciones descritas en el presente documento que están formuladas a un pH ácido, como entre 3,5 y 4,5, puede proporcionar beneficios a los sujetos afectados que necesitan dicho tratamiento.

En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en procedimientos para tratar irritaciones de la piel (por ejemplo, picor y piel seca), para tratar heridas en la piel (es decir, dérmicas), dermatitis, eccema y psoriasis. En otras realizaciones más, una composición de la invención puede administrarse tópicamente en un procedimiento para tratar a un sujeto con un trastorno dérmico (por ejemplo, un epitelio de superficie).

En otras realizaciones más, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en procedimientos para tratar un trastorno de la mucosa como resultado del tratamiento (por ejemplo, quimioterapia o radioterapia) de una enfermedad maligna. En aún otra realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en procedimientos para tratar un trastorno dérmico (también denominado trastorno de la piel), que incluye un trastorno crónico de la piel. Trastornos dérmicos ejemplares tratables con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, erupción del pañal, sequedad de la piel, dermatitis, eccema, psoriasis, eritema, acné, y xerosis, y otras enfermedades, afecciones y trastornos dérmicos, incluidos otros trastornos dérmicos inflamatorios.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden ser útiles para tratar el daño celular y tisular causado por especies reactivas de oxígeno en mamíferos, incluidos los seres humanos. Los radicales libres, como los iones superóxido, los radicales hidroxilo y los óxidos, se conocen como un factor importante de degeneración y, por lo tanto, del envejecimiento de la piel (*véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.462.067*). Estos radicales libres afectan la destrucción de las proteínas y los lípidos de la membrana celular, afectan el ADN y también causan la descomposición del ácido hialurónico, una sustancia clave de la piel. En condiciones biológicas normales, existe una relación de equilibrio entre la generación de radicales libres y su eliminación de una célula por

sistemas químicos o enzimáticos endógenos. Factores adicionales de estrés externo, tales como la contaminación, el humo del tabaco y la radiación ultravioleta, por ejemplo, pueden sobrecargar estos sistemas inmunitarios inherentes y cambiar el equilibrio en favor de los radicales libres. Pueden producirse inflamaciones o fenómenos de envejecimiento de la piel. Entre las principales enzimas que tienen un efecto en el proceso de envejecimiento, las más importantes son la catalasa, la glutatión peroxidasa, la ascorbato peroxidasa y la superóxido dismutasa. Se ha estudiado ampliamente la mejora de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) como un procedimiento para controlar diversas dolencias humanas, incluido el envejecimiento, por ejemplo, por Dugas y col. (Patente de los Estados Unidos n.º 6.426.068), Anggard y col. (Patente de Estados Unidos n.º 6.455.542), Hellstrand y col. (Patentes de los EE.UU. n.º 6.462.067; 6.407.133), Golz-Berner y col. (Patente de Estados Unidos n.º 6.426.080), y otros. Los enfoques para tratar afecciones de la piel relacionadas con el daño tisular con radicales de oxígeno incluyen el diseño de imitadores de SOD de bajo peso molecular (sinzimas) que imitarían a la enzima SOD natural en la eliminación del anión radical superóxido, [O₂⁻], y del radical perhidroxilo, [HO₂[·]], así como la prevención de la formación del anión peroxinitrito, [ONO₂⁻]. Los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan un procedimiento alternativo para tratar el daño a la piel y tejidos inducido por especies de radicales de oxígeno, mediante la administración de composiciones de la invención que se consideran seguras para administrar a un sujeto humano.

En una determinada realización, los procedimientos comprenden administrar una composición que comprende 0,25% (p/p) a 5,5% (p/p) de gluconato de zinc y 0,25% (p/p) a 30% (p/p) de taurina.

Las composiciones fisiológicamente aceptables descritas en el presente documento pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la materia médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el procedimiento de administración. En general, una dosis adecuada y un régimen de tratamiento proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como las remisiones completas o parciales más frecuentes, un estado más largo sin enfermedad (es decir, disminuyendo la probabilidad o la propensión a que un sujeto presente síntomas en función de los cuales se realiza un diagnóstico de una enfermedad) y/o la supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas). Para uso profiláctico, una dosis debe ser suficiente para prevenir, retrasar la aparición o disminuir la gravedad de una enfermedad o trastorno dérmico o de la mucosa o un síntoma, condición o secuela de los mismos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa una cantidad de un principio farmacéutico activo, composición o formulación, o agente que sea suficiente, en el sujeto (por ejemplo, un mamífero) que lo necesite y al que se administra, para tratar o prevenir la enfermedad, trastorno o afección declarada.

Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente. Generalmente se prefiere el uso de la dosis mínima que sea suficiente para proporcionar una terapia eficaz. En general, los pacientes se pueden monitorizar para determinar su eficacia terapéutica o profiláctica usando ensayos y procedimientos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, los ensayos que se analizan en el presente documento serán familiares para los expertos en la materia.

Por ejemplo, para los procedimientos que comprenden la administración de las composiciones descritas en el presente documento para tratar una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones de la mucosa que afectan al tracto urogenital de las mujeres, en particular a la mucosa vaginal, se puede diseñar un estudio multicéntrico, abierto, no controlado para evaluar la seguridad en una composición descrita en el presente documento que se aplica por vía vaginal a aproximadamente diez mujeres durante diez, veinte, treinta, treinta y cinco o más días. Como alternativa o además, se puede iniciar un estudio que evalúe alrededor de 100 mujeres postmenopáusicas, con aplicación vaginal de la composición diaria, semanal, o durante una semana. Un punto final de dichos estudios puede incluir el nivel de sequedad vaginal, medido de acuerdo con procedimientos convencionales, como una escala analógica visual. Otros puntos finales pueden incluir la evaluación y la valoración del picor, ardor, dispareunia, inflamación vaginal y el edema y la erupción también pueden evaluarse mediante una escala de cuatro puntos, que puede incluir la determinación de las abrasiones vaginales y la desepitelización.

Los frotis de Papanicolaou ("Pap") se pueden obtener de la pared vaginal lateral del tercio superior de manera rutinaria para el índice de maduración, y se pueden evaluar para determinar la proporción de células superficiales, intermedias y parabasales. Según sea necesario, se pueden obtener muestras de biopsia del tercio superior de la vagina utilizando un fórceps Kevorkian después de la aplicación de lidocaína tópica al 4%. Las muestras para histología se pueden evaluar para determinar el grosor del epitelio y la presencia o ausencia de glucógeno, que es una medida de la maduración epitelial vaginal. Los cambios que pueden indicar una mejoría en la vaginitis atrófica (p. Ej., el grosor del epitelio vaginal, el índice de maduración, el pH vaginal o la gravedad de los síntomas autoevaluados molestos) pueden medirse o cuantificarse de otro modo durante un período de tiempo adecuado (p. Ej., 6-12 semanas o más). En paralelo, el cambio medio en el pH vaginal entre el valor inicial y el final del tratamiento puede calcularse midiendo el pH vaginal, por ejemplo, insertando un papel de pH normalizado en la vagina y comparando los resultados con la tabla de colores del fabricante.

El índice de maduración de una mucosa vaginal se puede medir al inicio (valor inicial) y al final del tratamiento (última visita del paciente), que se determina contando el número de células parabasales, intermedias y superficiales y calculando el porcentaje de cada tipo celular. A continuación, los porcentajes se utilizan en la siguiente ecuación para determinar el índice de maduración: Índice de Maduración = (% de células Parabasales X 0) + (% de células Intermedias X 0,5) + (% de células Superficiales X 1,0). El paciente puede identificar los síntomas más molestos de un paciente a partir de una lista de (por ejemplo) los siete síntomas diferentes de vaginitis atrófica medidos en la visita inicial. Tales síntomas incluyen uno o más de (1) sequedad vaginal; (2) irritación/picor vaginal; (3) dolor vaginal; (4) dificultad para orinar; (5) micción frecuente; (6) dolor durante el coito; y (7) sangrado después del coito.

En general, un procedimiento para tratar un trastorno de la mucosa como se describe en el presente documento, como la vaginitis atrófica y otras enfermedades, trastornos y afecciones de la mucosa vaginal, pretende ser seguro, tolerado y eficaz. Con respecto a la vaginitis atrófica, la eficacia incluye un aumento estadísticamente significativo o un aumento biológicamente significativo en el índice de maduración o una disminución estadísticamente significativa o biológicamente significativa en el pH vaginal, o una reducción en la gravedad de un síntoma más molesto. La reducción y la gravedad de los síntomas pueden determinarse subjetivamente y pueden determinarse objetivamente mediante métricas para determinar la calidad de vida que son familiares para los expertos en la materia.

Otros ensayos y técnicas que pueden usarse para evaluar el efecto del tratamiento utilizando una composición descrita en el presente documento incluyen sistemas de ensayo de cultivo celular *in vitro* practicados de forma rutinaria por personas expertas en la técnica relevante. Por ejemplo, las células epiteliales vaginales humanas normales, como una línea celular disponible comercialmente de Clonetics (NHVE 5164), pueden subcultivarse en PrEBM basal (Clonetics CC 3165) utilizando placas de 96 pocillos a 37 °C, 5 % de CO₂. Las células pueden estar expuestas a un medio que contiene varias concentraciones de la composición utilizada para el tratamiento. En paralelo, se incluyen controles apropiados, como los medios de células control que carecen de dicha composición. La proliferación y/o la viabilidad celular pueden determinarse a continuación, en diversos momentos de acuerdo con los procedimientos practicados de forma rutinaria en la técnica.

La inflamación y la respuesta inflamatoria, que incluyen la inducción y producción de citoquinas, pueden determinarse mediante procedimientos practicados de forma rutinaria en la técnica. El nivel aumentado o disminuido de factores inflamatorios y citoquinas en una muestra biológica obtenida del sujeto antes, durante o después del tratamiento puede determinarse fácilmente mediante procedimientos y ensayos descritos en el presente documento y practicarse de forma rutinaria en la técnica para controlar el efecto del tratamiento. Una respuesta inmunitaria en un hospedador o sujeto puede determinarse mediante una serie de técnicas y procedimientos inmunológicos bien conocidos con los que los expertos en la materia estarán fácilmente familiarizados. Tales ensayos incluyen, pero no tienen porque limitarse a, la determinación *in vivo* o *in vitro* de anticuerpos solubles, mediadores solubles tales como citoquinas (por ejemplo, IL-6, IL-1β, factor inhibidor de la leucemia, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 y TGF-β), linfoquinas, quimioquinas, hormonas, factores de crecimiento y similares, así como otros mediadores solubles de péptidos pequeños, carbohidratos, nucleótidos y/o lípidos; cambios en el estado de activación celular determinados por las propiedades funcionales o estructurales alteradas de las células del sistema inmunitario, por ejemplo, proliferación celular, motilidad alterada, inducción de actividades especializadas, como expresión génica específica o comportamiento citolítico; diferenciación celular por células del sistema inmunitario, incluidos los perfiles de expresión del antígeno de superficie alterados o el inicio de la apoptosis (muerte celular programada). Los procedimientos para realizar estos y otros ensayos similares se encuentran, por ejemplo, en Lefkovits (Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques, 1998). Véase también *Current Protocols in Immunology*; Weir, Handbook of Experimental Immunology, Blackwell Scientific, Boston, MA (1986); Mishell y Shigii (eds.) Selected Methods in Cellular Immunology, Freeman Publishing, San Francisco, CA (1979); Green y Reed, Science 281:1309 (1998) y las referencias citadas en esos documentos).

Las composiciones descritas en el presente documento pueden mostrar una reducción de amplio espectro en la mucositis, la actividad antimicrobiana, la reducción del dolor, la buena estabilidad, la mucoadhesión y, cuando se usan en aplicaciones orales, pueden proporcionar un tiempo de residencia adecuado en la boca y altos niveles de cumplimiento del paciente. Como se describe en detalle en el presente documento, las composiciones (farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables) y los procedimientos para usar las composiciones se proporcionan en el presente documento para tratar trastornos dérmicos o de la mucosa, incluidos los efectos secundarios de la radioterapia y/o la quimioterapia asociados con el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, y que también se producen en aproximadamente el 90% de los niños con leucemia. Dichos efectos secundarios incluyen mucositis oral (incluidas las microlesiones) y estomatitis oral. Tales efectos secundarios (también llamados efectos adversos) del tratamiento de quimioterapia o radioterapia de uno o más de una amplia variedad de cánceres o linfomas sólidos o no sólidos (por ejemplo, por ejemplo, cáncer de mama, próstata, páncreas, ovario, melanoma, hígado, pulmón, orina y colon; sarcoma de Kaposi y melanoma) también puede provocar un trastorno de la mucosa de una o más mucosas incluida la mucosa oral, la mucosa intestinal, la mucosa rectal y similares. Las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento también se pueden usar para prevenir o tratar un trastorno de la mucosa, tal como vaginitis atrófica, microlesiones vaginales, enfermedad de Crohn, eccema, psoriasis, periodontitis, cistitis intersticial, cicatrización de heridas o una afección inflamatoria, dispareunia, ardor, leucorrea, xerosis, sequedad vaginal, prurito vulvar, prurito vaginal, ardor vulvar, ardor vaginal, distrofia vulvar, mal olor vaginal, candidiasis, tricomoniasis o vaginosis bacteriana y trastornos urinarios tal como disuria, la hematuria, la frecuencia, incontinencia de esfuerzo e infección del tracto, entre otros síntomas, como disfunción sexual

menopáusica, complicaciones derivadas de medicamentos antiestrógenos, infecciones víricas que incluyen herpes, herpes simple y trastornos crónicos de la piel tales como eccema, psoriasis y dermatitis, irritación por cirugía oral, envejecimiento y úlceras traumáticas causada por aparatos ortopédicos o dentaduras mal ajustadas, úlceras aftosas difusas, medicamentos o enfermedades.

- 5 Un sujeto (hospedador o paciente) que necesita tratamiento como se describe en el presente documento puede ser un ser humano o puede ser un primate no humano u otro animal (es decir, uso veterinario) que padece un trastorno dérmico o de la mucosa y ha desarrollado síntomas de una enfermedad, trastorno o afección dérmica o de la mucosa, o que pueda estar libre de una enfermedad detectable, pero corre el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección dérmica o de la mucosa. Por consiguiente, las composiciones descritas en el presente
- 10 documento pueden administrarse a un sujeto que tiene una enfermedad existente, o el tratamiento puede ser profiláctico, administrarse a un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección. Los ejemplos de primates no humanos y otros animales incluyen, pero sin limitación, animales de granja, mascotas y animales de zoológico (por ejemplo, caballos, vacas, búfalos, llamas, cabras, conejos, gatos, perros, chimpancés, orangutanes, gorilas, monos, elefantes, osos, grandes felinos, etc.). En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- 15 En otras determinadas realizaciones, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se excluyen del uso veterinario (*es decir*, uso en cualquier animal no humano).

- Una "muestra biológica", como se usa en el presente documento, puede ser una muestra de sangre (a partir de la cual se puede preparar suero o plasma), muestra de biopsia, fluidos corporales (*por ejemplo*, lavado de pulmón, ascitis, lavados de mucosas, líquido sinovial), médula ósea, ganglios linfáticos, explante de tejidos, cultivo de
- 20 órganos o cualquier otra preparación de tejidos o células de un sujeto o una fuente biológica. Una muestra puede referirse además a una preparación de tejido o célula en la cual la integridad morfológica o el estado físico se ha alterado, por ejemplo, por disección, disociación, solubilización, fraccionamiento, homogeneización, extracción bioquímica o química, pulverización, liofilización, sonicación o cualquier otros medios para procesar una muestra derivada de un sujeto o fuente biológica. En determinadas realizaciones, el sujeto o la fuente biológica puede ser un
- 25 ser humano o un animal no humano, un cultivo celular primario (p. ej., células inmunitarias, células infectadas por virus) o una línea celular adaptada para el cultivo, incluyendo, pero sin limitación, líneas celulares modificadas genéticamente que pueden contener que pueden contener secuencias de ácidos nucleicos recombinantes cromosómicamente integradas o episomales, líneas celulares inmortalizadas o inmortalizables, líneas celulares híbridas de células somáticas, líneas celulares diferenciadas o diferenciables, líneas celulares transformadas y
- 30 similares.

- Un derivado de un compuesto químico (*por ejemplo*, de un ácido sulfónico o sal mineral) es estructuralmente similar a un precursor y (en realidad o teóricamente) deriva de ese precursor. Como se usa en el presente documento, los derivados incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto usado en las composiciones descritas en el presente documento, cuyos derivados incluyen sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, acetales, cetales,
- 35 ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Tales derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en esta materia usando procedimientos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos.

- En el presente documento también se proporcionan procedimientos para fabricar las composiciones descritas en el presente documento. Tales procedimientos comprenden formular las composiciones descritas en el presente documento que comprenden una sal mineral y un ácido sulfónico y que pueden comprender además lactoferrina con otros agentes, excipientes y diluyentes como se describe en el presente documento. Los procedimientos de fabricación pueden comprender además ajustar el pH de la composición y colocar la composición en un recipiente adecuado para su suministro a un proveedor de atención médica o farmacéutico.

45 **Ejemplos**

Ejemplo 1

ACTIVIDAD BACTERICIDA DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN GLUCONATO DE ZINC Y TAURINA

Este ejemplo ilustra la actividad microbicida de una composición que comprende gluconato de zinc y taurina.

- 50 EL GEL ORAL GelX™ se formuló como un gel viscoso compuesto de Agua Purificada, PVP, Taurina, Gluconato de Zinc, PEG-40 Aceite de Ricino Hidrogenado, Sacarina de Sodio, Hidróxido Sódico, Aromatizante. El GEL ORAL GelX™ tiene una acción mecánica que proporciona alivio del dolor al adherirse a la superficie de la mucosa de la boca y aliviar las lesiones de la garganta.

- La actividad antimicrobiana de una composición que comprende gluconato de zinc y taurina se determinó mediante un procedimiento utilizado típicamente para demostrar si uno o más agentes pueden incluirse como conservantes en
- 55 una composición formulada en condiciones tales que la composición se considerará una composición no estéril de acuerdo con autoridades reguladoras.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima de soluciones que contienen diferentes cantidades de gluconato de

zinc y taurina (ajustada a un pH neutro con hidróxido de sodio) de acuerdo con un procedimiento denominado Prueba de Desafío que cumple con los requisitos de la Farmacopea Italiana X, cuyos requisitos son similares a los requisitos de Estados Unidos.

- 5 Las pruebas se realizaron con soluciones que comprendían 2% (p/p) de gluconato de zinc y 2% (p/p) de taurina; 1% (p/p) de gluconato de zinc y 1% (p/p) de taurina; 0,5% (p/p) de gluconato de zinc y 1 % (p/p) de taurina; 0,25 % (p/p) de gluconato de zinc y 0,5 % (p/p) de taurina; y 0,1 % (p/p) de gluconato de zinc y 0,1 % (p/p) de taurina. El inóculo del microorganismo utilizado para el estudio se basa en la presencia de UFC del microorganismo por gramo de GEL ORAL GelX™.

Los criterios de aceptación se definen en términos de disminución del número de microorganismos.

Recuento Microbiológico de Viables Totales antes de la Prueba de Desafío:

Recuento Total de Bacterias Mesófilas Aerobias: <10 UFC/1 g

Recuento Total de Moho y Levaduras: <10 UFC/1 g

- 10 Se evaluaron cinco diferentes cepas microbianas ATCC (Manassas, VA) para determinar la disminución del crecimiento microbiano en cuatro intervalos diferentes (48 horas, 7 días, 14 días y 28 días). El inóculo de las cinco cepas microbianas para cada una de las soluciones analizadas se proporciona en la siguiente tabla. Se realizó un conjunto de experimentos para determinar la actividad antimicrobiana del gluconato de zinc/taurina al 0,5%/1,0% (p/p), y se realizó un segundo conjunto de experimentos para determinar la actividad antimicrobiana del gluconato de zinc/taurina en cuatro proporciones diferentes como se indica en la tabla de abajo.

Gluconato de Zn/taurina (p/p) (%)	0,5 %/1,0 %	0,1 %/0,1 % 0,25 %/0,5 % 1,0 %/1,0 % 2,0 %/2,0 %
Microorganismo	INÓCULO (UFC/g de producto)	INÓCULO (UFC/g de producto)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	8,80x10 ⁶	1,67 x 10 ⁶
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	2,10x10 ⁶	2,02 x 10 ⁷
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	1,00x10 ⁷	5,35 x 10 ⁶
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1,20x10 ⁷	9,80 x 10 ⁶
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	4,30x10 ⁶	1,20 x 10 ⁶

Se prepararon cinco placas del producto probado y cada muestra de prueba se inoculó con una cepa microbiana diferente. Las muestras inoculadas se mantuvieron a 20 °C-25 °C y se protegieron de la luz entre intervalos de inoculación. A los intervalos de tiempo prescritos (48 horas, 7 días, 14 días y 28 días), se tomaron muestras de 1 g/ml de cada muestra inoculada.

- 20 Se aplicaron partes alícuotas de las muestras inoculadas a placas de Petri, que se incubaron a 32 ° C (bacterias) o a 20 ° C (mohos y levaduras) durante un tiempo suficiente para permitir el crecimiento microbiano de (3 días para las bacterias, 5-7 días para mohos y levaduras). El número de colonias contables se corrigió para el factor de dilución proscrito dando el número de UFC (Unidades Formadoras de Colonias) por gramo de producto. Las muestras se prepararon a las 48 horas, 7 días, 14 días y 28 días, para evaluar la tendencia del crecimiento microbiano. Los cultivos se observaron de forma rutinaria a lo largo de las semanas para las que cada muestra estaba en estudio, y se anotaron y registraron las diferencias en la población de colonias para cada microorganismo. La actividad antimicrobiana también se describió en términos de reducción logarítmica del número de microorganismos viables en comparación con el número de microorganismos inoculados.

- 30 Las soluciones en cada una de 2% (p/p) de gluconato de zinc y 2% (p/p) de taurina; 1% (p/p) de gluconato de zinc y 1% (p/p) de taurina; y 0,5% (p/p) el gluconato de zinc y la taurina al 1% (p/p) mostraron una reducción significativa de los microorganismos (UFC <10, o indetectables) presentes en cada muestra de solución tomada en cada momento para cada microorganismo. En consecuencia, la reducción logarítmica para cada muestra que contenía 0,5% de gluconato de zinc y 1,0% de taurina fue la siguiente: 6,94 para muestras inoculadas de *S. aureus*, 6,32 para muestras inoculadas de *P. aeruginosa*, 7,00 para muestras inoculadas de *E. coli*, 7,08 para muestras inoculadas de *C. albicans* y 6,63 para muestras inoculadas de *A. niger*. La reducción logarítmica para cada muestra que contenía 1,0% de gluconato de zinc/1,0% de taurina y para cada muestra que contenía 2% de gluconato de zinc/2,0% de taurina fue la siguiente: 7,22 para muestras inoculadas de *S. aureus*, 7,30 para muestras inoculadas de *P. aeruginosa*, 6,73 para muestras inoculadas de *E. coli*, 6,99 para muestras inoculadas de *C. albicans* y 6,08 para muestras inoculadas de *A. niger*.

- 40 Las soluciones en cada una de 0,25% (p/p) de gluconato de zinc y 0,5% (p/p) de taurina y 0,1% (p/p) de gluconato de zinc y 0,1% (p/p) de taurina mostraron una reducción significativa de microorganismos (UFC < 10, o indetectables) presentes en cada muestra de solución tomada en cada momento para cada uno de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C.*

albicans y *A. niger*. Con respecto a las UFC determinadas para *E. coli* en cada momento en muestras que contienen 0.1% (p/p) de gluconato de zinc y 0.1% (p/p) de taurina, se detectaron 10 UFC de *E. coli* por cada una de 48 horas, 7, 14 y 28 días. Para muestras que contenían 0,25% (p/p) de gluconato de zinc y 0,5% (p/p) taurina, se detectaron 10 UFC de *E. coli* en muestras a las 48 horas y a los 7 días, pero el número de bacterias en las muestras evaluadas a los 14 días y 28 días fue <10 o indetectable.

Ejemplo 2

TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL ASOCIADA CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Este ejemplo proporciona un estudio de la mucositis oral asociada con radioterapia, quimioterapia o una combinación de radioterapia y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Este estudio evalúa uno o más de, por ejemplo, el inicio de la mucositis oral, dolor, gravedad de la mucositis oral o disminución en el tiempo de resolución de la mucositis oral. Este estudio incluye un período de tratamiento que dura durante la radioterapia y/o la quimioterapia, y continúa hasta la resolución de la mucositis oral. Este estudio involucra 4 grupos de sujetos que reciben una de las siguientes formulaciones: (1) Placebo (agua estéril), (2) un Gel Oral GelX[™] (viscosidad media) (0.5% p/p de gluconato de zinc, 1,0% p/p de taurina y 4,0% p/p de PVP), (3) Gel Oral GelX (alta viscosidad) (0,5% p/p de gluconato de zinc, 1,0% p/p de taurina y 8,0% p/p de PVP), o (4) un GelX Oral Gel 4X (viscosidad media) (2,0% p/p de gluconato de zinc, 4,0% p/p de taurina y 4,0% p/p de PVP).

Las formulaciones que deben evaluarse se administran localmente como enjuague bucal durante un período de tiempo tal como 30 segundos, un minuto o 1,5 minutos. La administración es una vez, dos o tres veces al día o según sea necesario, con bebida y comida suspendidas durante al menos treinta minutos a partir de entonces.

Los resultados se evalúan en función de uno o más de: (1) momento de inicio de la mucositis oral, (2) tiempo hasta la resolución de la mucositis oral, (3) dolor en la boca, (4) porcentaje de sujetos que desarrollan mucositis oral, (5) seguridad, (6) número promedio de dosis administradas, y (7) boca seca. Los resultados del estudio se evalúan utilizando la Escala de Evaluación de Mucositis Oral de la OMS, de acuerdo con la siguiente tabla.

Grado	0	1	2	3	4
	Ninguno	Dolor y/o eritema	Eritema, úlceras y el paciente puede tragar alimentos sólidos	Úlceras con eritema extenso y el paciente no puede tragar alimentos sólidos	Mucositis en la medida en que no es posible la alimentación

Los criterios anteriores se evalúan al menos basándose en el dolor (1) en general, (2) de la boca y (3) de la garganta; y para la saliva basándose en (1) deglución, (2) cantidad, (3) consistencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BMG Pharma LLC
Goolsbee, William A.
Lillard, Jeffrey L.

<120> COMPOSICIONES DE SAL MINERAL-ÁCIDO SULFÓNICO Y PROCEDIMIENTOS DE USO

<130> 170169.401PC

<140> PCT

<141> 15/04/2010

<150> US 61/169.540

<151> 15/04/2009

<160> 20

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 711

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 713 349 T3

Met	Lys	Leu	Val	Phe	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Gly	Leu
1				5					10					15	
Cys	Leu	Ala	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Trp	Cys	Ala	Val	Ser
		20						25				30			
Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Lys	Cys	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Met	Arg	Lys
		35					40					45			
Val	Arg	Gly	Pro	Pro	Val	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln
	50					55					60				
Cys	Ile	Gln	Ala	Ile	Ala	Glu	Asn	Arg	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp
65				70						75					80
Gly	Gly	Phe	Ile	Tyr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro
			85						90					95	
Val	Ala	Ala	Glu	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Pro	Arg	Thr	His	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Leu	Asn	Glu
		115					120					125			
Leu	Gln	Gly	Leu	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Arg	Arg	Thr	Ala	Gly
		130				135						140			
Trp	Asn	Val	Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Arg	Pro	Phe	Leu	Asn	Trp	Thr	Gly
145				150						155					160
Pro	Pro	Glu	Pro	Ile	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser
			165						170					175	
Cys	Val	Pro	Gly	Ala	Asp	Lys	Gly	Gln	Phe	Pro	Asn	Leu	Cys	Arg	Leu
			180					185					190		
Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro
		195					200					205			
Tyr	Phe	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gly
	210					215					220				
Asp	Val	Ala	Phe	Ile	Arg	Glu	Ser	Thr	Val	Phe	Glu	Asp	Leu	Ser	Asp
225				230						235					240
Glu	Ala	Glu	Arg	Asp	Glu	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Pro	Asp	Asn	Thr	Arg
			245						250					255	
Lys	Pro	Val	Asp	Lys	Phe	Lys	Asp	Cys	His	Leu	Ala	Arg	Val	Pro	Ser
			260					265					270		
His	Ala	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Ile	Trp

ES 2 713 349 T3

		275					280					285				
Asn	Leu	Leu	Arg	Gln	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asp	Lys	Ser	Pro	
	290					295					300					
Lys	Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Ser	Gly	Gln	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	
305					310					315					320	
Lys	Asp	Ser	Ala	Ile	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Pro	Pro	Arg	Ile	Asp	Ser	
				325					330					335		
Gly	Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Phe	Thr	Ala	Ile	Gln	Asn	Leu	Arg	
			340					345					350			
Lys	Ser	Glu	Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Val	Val	Trp	Cys	
		355					360					365				
Ala	Val	Gly	Glu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Asn	Gln	Trp	Ser	Gly	Leu	
		370				375					380					
Ser	Glu	Gly	Ser	Val	Thr	Cys	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Glu	Asp	Cys	
385					390					395					400	
Ile	Ala	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Leu	Asp	Glu	
				405					410					415		
Gly	Tyr	Val	Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	
			420					425					430			
Glu	Asn	Tyr	Lys	Ser	Gln	Gln	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Pro	Asn	Cys	Val	
		435					440					445				
Asp	Arg	Pro	Val	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Arg	Ser	
		450				455					460					
Asp	Thr	Ser	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Val	Lys	Gly	Lys	Lys	Ser	Cys	His	
465					470					475					480	
Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Leu	
				485					490					495		
Phe	Asn	Gln	Thr	Gly	Ser	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Tyr	Phe	Ser	Gln	Ser	
			500					505					510			
Cys	Ala	Pro	Gly	Ser	Asp	Pro	Arg	Ser	Asn	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ile	
		515					520					525				
Gly	Asp	Glu	Gln	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Asn	Glu	Arg	
		530				535					540					
Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asn	Ala	Gly	
545					550					555					560	
Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Thr	Asp	Gly	
				565					570					575		
Asn	Asn	Asn	Glu	Ala	Trp	Ala	Lys	Asp	Leu	Lys	Leu	Ala	Asp	Phe	Ala	
			580					585					590			
Leu	Leu	Cys	Leu	Asp	Gly	Lys	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Arg	Ser	
		595					600					605				
Cys	His	Leu	Ala	Met	Ala	Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Met	Asp	
		610				615					620					
Lys	Val	Glu	Arg	Leu	Lys	Gln	Val	Leu	Leu	His	Gln	Gln	Ala	Lys	Phe	
625					630			</								

<210> 2
<211> 711
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

ES 2 713 349 T3

Met	Lys	Leu	Val	Phe	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Gly	Leu
1				5					10					15	
Cys	Leu	Ala	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Trp	Cys	Ala	Val	Ser
			20					25					30		
Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Lys	Cys	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Met	Arg	Arg
		35					40					45			
Val	Arg	Gly	Pro	Pro	Val	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln
	50					55					60				
Cys	Ile	Gln	Ala	Ile	Ala	Glu	Asn	Arg	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp
65					70					75					80
Gly	Gly	Phe	Ile	Tyr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro
			85						90					95	
Val	Ala	Ala	Glu	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Pro	Arg	Thr	His	Tyr
			100					105						110	
Tyr	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Leu	Asn	Glu
		115					120					125			
Leu	Gln	Gly	Leu	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Arg	Arg	Thr	Ala	Gly
	130					135						140			
Trp	Asn	Val	Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Arg	Pro	Phe	Leu	Asn	Trp	Thr	Gly
145					150					155					160
Pro	Pro	Glu	Ser	Ile	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser
				165					170					175	
Cys	Val	Pro	Gly	Ala	Asp	Lys	Gly	Gln	Phe	Pro	Asn	Leu	Cys	Arg	Leu
			180					185					190		
Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro
		195					200					205			
Tyr	Phe	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gly
	210				215						220				
Asp	Val	Ala	Phe	Ile	Arg	Glu	Ser	Thr	Val	Phe	Glu	Asp	Leu	Ser	Asp
225					230					235					240
Glu	Ala	Glu	Arg	Asp	Glu	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Pro	Asp	Asn	Thr	Arg
				245					250					255	
Lys	Pro	Val	Asp	Lys	Phe	Lys	Asp	Cys	His	Leu	Ala	Arg	Val	Pro	Ser
			260					265					270		
His	Ala	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Ile	Trp
		275					280					285			
Asn	Leu	Arg	Gln	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asp	Lys	Ser	Pro	
	290				295					300					
Lys	Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Ser	Gly	Gln	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe
305					310					315					320
Lys	Asp	Ser	Ala	Ile	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Pro	Pro	Arg	Ile	Asp	Ser
				325					330					335	
Gly	Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Phe	Thr	Ala	Ile	Gln	Asn	Leu	Arg
			340					345					350		
Lys	Ser	Glu	Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Val	Val	Trp	Cys
		355					360					365			
Ala	Val	Gly	Glu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Asn	Gln	Trp	Ser	Gly	Leu
		370				375					380				
Ser	Glu	Gly	Ser	Val	Thr	Cys	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Glu	Asp	Cys
385					390					395					400
Ile	Ala	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Leu	Asp	Gly
				405					410					415	
Gly	Tyr	Val	Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala
			420					425					430		
Glu	Asn	Tyr	Lys	Ser	Gln	Gln	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Pro	Asn	Cys	Val
		435					440					445			
Asp	Arg	Pro	Val	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Arg	Ser
						455					460				
Asp	Thr	Ser	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Val	Lys	Gly	Lys	Lys	Ser	Cys	His
465					470					475					480
Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Leu
				485					490					495	
Phe	Asn	Gln	Thr	Gly	Ser	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Tyr	Phe	Ser	Gln	Ser

			500					505					510				
Cys	Ala	Pro	Gly	Ser	Asp	Pro	Arg	Ser	Asn	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ile		
		515					520					525					
Gly	Asp	Glu	Gln	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Asn	Glu	Arg		
	530					535					540						
Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Ala	Gly		
545					550					555					560		
Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Thr	Asp	Gly		
			565					570						575			
Asn	Asn	Asn	Glu	Ala	Trp	Ala	Lys	Asp	Leu	Lys	Leu	Ala	Asp	Phe	Ala		
		580						585					590				
Leu	Leu	Cys	Leu	Asp	Gly	Lys	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Arg	Ser		
		595					600					605					
Cys	His	Leu	Ala	Met	Ala	Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Met	Asp		
	610					615					620						
Lys	Val	Glu	Arg	Leu	Lys	Gln	Val	Leu	Leu	His	Gln	Gln	Ala	Lys	Phe		
625					630					635					640		
Gly	Arg	Asn	Gly	Ser	Asp	Cys	Pro	Asp	Lys	Phe	Cys	Leu	Phe	Gln	Ser		
			645						650					655			
Glu	Thr	Lys	Asn	Leu	Leu	Phe	Asn	Asp	Asn	Thr	Glu	Cys	Leu	Ala	Arg		
			660					665					670				
Leu	His	Gly	Lys	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Tyr	Leu	Gly	Pro	Gln	Tyr	Val		
		675					680					685					
Ala	Gly	Ile	Thr	Asn	Leu	Lys	Lys	Cys	Ser	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Glu		
	690					695					700						
Ala	Cys	Glu	Phe	Leu	Arg	Lys											
705						710											

<210> 3
 <211> 711
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Met	Lys	Leu	Val	Phe	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Gly	Leu		
1				5					10					15			
Cys	Leu	Ala	Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Trp	Cys	Ala	Val	Ser		
			20					25					30				
Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Lys	Cys	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Met	Arg	Arg		
		35					40					45					
Val	Arg	Gly	Pro	Pro	Val	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln		
	50					55					60						
Cys	Ile	Gln	Ala	Ile	Ala	Glu	Asn	Arg	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp		
65					70					75					80		
Gly	Gly	Phe	Ile	Tyr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro		
			85					90					95				
Val	Ala	Ala	Glu	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Pro	Arg	Thr	His	Tyr		
			100					105					110				
Tyr	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Leu	Asn	Glu		
		115					120					125					
Leu	Gln	Gly	Leu	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Arg	Arg	Asn	Ala	Gly		
	130					135					140						
Trp	Asn	Val	Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Arg	Pro	Phe	Leu	Asn	Trp	Thr	Gly		
145					150					155					160		
Pro	Pro	Glu	Pro	Ile	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser		
			165					170						175			
Cys	Val	Pro	Gly	Ala	Asp	Lys	Gly	Gln	Phe	Pro	Asn	Leu	Cys	Arg	Leu		
		180						185					190				
Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro		
		195					200					205					
Tyr	Phe	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gly		
	210					215						220					

```

Asp Val Ala Phe Ile Arg Glu Ser Thr Val Phe Glu Asp Leu Ser Asp
225                230                235                240
Glu Ala Glu Arg Asp Glu Tyr Glu Leu Leu Cys Pro Asp Asn Thr Arg
                245                250                255
Lys Pro Val Asp Lys Phe Lys Asp Cys His Leu Ala Arg Val Pro Ser
                260                265                270
His Ala Val Val Ala Arg Ser Val Asn Gly Lys Glu Asp Ala Ile Trp
                275                280                285
Asn Leu Leu Arg Gln Ala Gln Glu Lys Phe Gly Lys Asp Lys Ser Pro
                290                295                300
Lys Phe Gln Leu Phe Gly Ser Pro Ser Gly Gln Lys Asp Leu Leu Phe
305                310                315                320
Lys Asp Ser Ala Ile Gly Phe Ser Arg Val Pro Pro Arg Ile Asp Ser
                325                330                335
Gly Leu Tyr Leu Gly Ser Gly Tyr Phe Thr Ala Ile Gln Asn Leu Arg
                340                345                350
Lys Ser Glu Glu Glu Val Ala Ala Arg Arg Ala Arg Val Val Trp Cys
                355                360                365
Ala Val Gly Glu Gln Glu Leu Arg Lys Cys Asn Gln Trp Ser Gly Leu
                370                375                380
Ser Glu Gly Ser Val Thr Cys Ser Ser Ala Ser Thr Thr Glu Asp Cys
385                390                395                400
Ile Ala Leu Val Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly
                405                410                415
Gly Tyr Val Tyr Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala
                420                425                430
Glu Asn Tyr Lys Ser Gln Gln Ser Ser Asp Pro Asp Pro Asn Cys Val
                435                440                445
Asp Arg Pro Val Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Arg Arg Ser
                450                455                460
Asp Thr Ser Leu Thr Trp Asn Ser Val Lys Gly Lys Lys Ser Cys His
465                470                475                480
Thr Ala Val Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Leu
                485                490                495
Phe Asn Gln Thr Gly Ser Cys Lys Phe Asp Glu Tyr Phe Ser Gln Ser
                500                505                510
Cys Ala Pro Gly Ser Asp Pro Arg Ser Asn Leu Cys Ala Leu Cys Ile
                515                520                525
Gly Asp Glu Gln Gly Glu Asn Lys Cys Val Pro Asn Ser Asn Glu Arg
                530                535                540
Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asp Ala Gly
545                550                555                560
Asp Val Ala Phe Val Lys Gly Val Thr Val Leu Gln Asn Thr Asp Gly
                565                570                575
Asn Asn Asn Glu Ala Trp Ala Lys Asp Leu Lys Leu Ala Asp Phe Ala
                580                585                590
Leu Leu Cys Leu Asp Gly Lys Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Arg Ser
                595                600                605
Cys His Leu Ala Met Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Met Asp
610                615                620
Lys Val Glu Arg Leu Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Lys Phe
625                630                635                640
Gly Arg Asn Gly Ser Asp Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Gln Ser
                645                650                655
Glu Thr Lys Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Arg
                660                665                670
Leu His Gly Lys Thr Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Pro Gln Tyr Val
675                680                685
Ala Gly Ile Thr Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu
690                695                700
Ala Cys Glu Phe Leu Arg Lys
705                710

```

ES 2 713 349 T3

<211> 708
<212> PRT
<213> Bos taurus

$\langle 400 \rangle$ 4

Met 1	Lys	Leu	Phe	Val 5	Pro	Ala	Leu	Leu	Ser 10	Leu	Gly	Ala	Leu	Gly 15	Leu
Cys	Leu	Ala	Ala	Pro	Arg	Lys	Asn	Val	Arg	Trp	Cys	Thr	Ile	Ser	Gln
			20					25					30		
Pro	Glu	Trp	Phe	Lys	Cys	Arg	Arg	Trp	Gln	Trp	Arg	Met	Lys	Lys	Leu
		35				40						45			
Gly	Ala	Pro	Ser	Ile	Thr	Cys	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Glu	Cys
	50					55				60					
Ile	Arg	Ala	Ile	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Gly
65					70				75						80
Gly	Met	Val	Phe	Glu	Ala	Gly	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val
				85				90						95	
Ala	Ala	Glu	Ile	Tyr	Gly	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Thr	His	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu
			115				120					125			
Gln	Gly	Arg	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp
	130					135					140				
Val	Ile	Pro	Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser
145					150					155					160
Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys
				165					170					175	
Val	Pro	Cys	Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys
			180					185					190		
Lys	Gly	Glu	Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr
		195				200						205			
Phe	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp
	210					215					220				
Val	Ala	Phe	Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys
225					230					235					240
Ala	Asp	Arg	Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala
				245					250					255	
Pro	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His
			260					265					270		
Ala	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys
			275				280					285			
Leu	Leu	Ser	Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser
						295					300				
Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys
305					310					315					320
Asp	Ser	Ala	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala
				325					330				335		
Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu
			340					345					350		
Thr	Ala	Glu	Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala</

ES 2 713 349 T3

Thr Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Lys Lys Ala Asn Glu Gly
 450 455 460
 Leu Thr Trp Asn Ser Leu Lys Asp Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val
 465 470 475 480
 Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Ile Val Asn Gln
 485 490 495
 Thr Gly Ser Cys Ala Phe Asp Glu Phe Phe Ser Gln Ser Cys Ala Pro
 500 505 510
 Gly Arg Asp Pro Lys Ser Arg Leu Cys Ala Leu Cys Ala Gly Asp Asp
 515 520 525
 Gln Gly Leu Asp Lys Cys Val Pro Asn Ser Lys Glu Lys Tyr Tyr Gly
 530 535 540
 Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asp Val Gly Asp Val Ala
 545 550 555 560
 Phe Val Lys Asn Asp Thr Val Trp Glu Asn Thr Asn Gly Glu Ser Thr
 565 570 575
 Ala Asp Trp Ala Lys Asn Leu Asn Arg Glu Asp Phe Arg Leu Leu Cys
 580 585 590
 Leu Asp Gly Thr Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Gln Ser Cys His Leu
 595 600 605
 Ala Val Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Ser Asp Arg Ala Ala
 610 615 620
 His Val Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Leu Phe Gly Lys Asn
 625 630 635 640
 Gly Lys Asn Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Lys Ser Glu Thr Lys
 645 650 655
 Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Lys Leu Gly Gly
 660 665 670
 Arg Pro Thr Tyr Glu Glu Tyr Leu Gly Thr Glu Tyr Val Thr Ala Ile
 675 680 685
 Ala Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Ala
 690 695 700
 Phe Leu Thr Arg
 705

<210> 5
 <211> 708
 <212> PRT
 <213> Bos taurus
 <400> 5

Met Lys Leu Phe Val Pro Ala Leu Leu Ser Leu Gly Ala Leu Gly Leu
 1 5 10 15
 Cys Leu Ala Ala Pro Arg Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln
 20 25 30
 Pro Glu Trp Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu
 35 40 45
 Gly Ala Pro Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe Ala Leu Glu Cys
 50 55 60
 Ile Pro Gly Ile Ala Glu Lys Lys Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly
 65 70 75 80
 Gly Met Val Phe Glu Ala Gly Arg Asp Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val
 85 90 95
 Ala Ala Glu Ile Tyr Gly Thr Lys Glu Ser Pro Gln Thr His Tyr Tyr
 100 105 110
 Ala Val Ala Val Val Lys Lys Gly Ser Asn Phe Gln Leu Asp Gln Leu
 115 120 125
 Gln Gly Arg Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser Ala Gly Trp
 130 135 140
 Ile Ile Pro Met Gly Ile Leu Arg Pro Tyr Leu Ser Trp Thr Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Glu Pro Leu Gln Gly Ala Val Ala Lys Phe Phe Ser Ala Ser Cys

ES 2 713 349 T3

				165					170					175	
Val	Pro	Cys	Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys
			180					185					190		
Lys	Gly	Glu	Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr
		195					200					205			
Phe	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp
	210					215					220				
Val	Ala	Phe	Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys
225					230					235					240
Ala	Asp	Arg	Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala
				245					250					255	
Pro	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His
			260					265					270		
Ala	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys
		275					280					285			
Leu	Leu	Ser	Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Ser	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser
	290					295					300				
Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys
305					310					315					320
Asp	Ser	Ala	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala
				325					330					335	
Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu
			340					345					350		
Thr	Ala	Glu	Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala
		355					360					365			
Val	Gly	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser
	370					375					380				
Gly	Gln	Asn	Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile
385					390					395					400
Val	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Gly	Gly
				405					410					415	
Tyr	Ile	Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu
			420					425					430		
Asn	Arg	Lys	Ser	Ser	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Asp	Cys	Val	Leu	Arg	Pro
		435					440					445			
Thr	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asn	Glu	Gly
	450					455					460				
Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val
465					470					475					480
Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Gln
				485					490					495	
Thr	Gly	Ser	Cys	Ala	Phe	Asp	Glu	Phe	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro
			500					505					510		
Gly	Ala	Asp	Pro	Lys	Ser	Arg	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Asp	Asp

<210> 6
 <211> 708
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

5 <400> 6

Met	Lys	Leu	Phe	Val	Pro	Ala	Leu	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Leu	Gly	Leu
1				5					10					15	
Cys	Leu	Ala	Ala	Pro	Arg	Lys	Asn	Val	Arg	Trp	Cys	Thr	Ile	Ser	Gln
			20					25					30		
Pro	Glu	Trp	Phe	Lys	Cys	Arg	Arg	Trp	Gln	Trp	Arg	Met	Lys	Lys	Leu
		35					40					45			
Gly	Ala	Pro	Ser	Ile	Thr	Cys	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Glu	Cys
	50					55					60				
Ile	Arg	Ala	Ile	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Gly
65					70				75					80	
Gly	Met	Val	Phe	Glu	Ala	Gly	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val
				85				90						95	
Ala	Ala	Glu	Ile	Tyr	Gly	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Thr	His	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu
		115					120					125			
Gln	Gly	Arg	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp
	130					135					140				
Ile	Ile	Pro	Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser
145					150					155					160
Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys
				165					170					175	
Val	Pro	Cys	Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys
			180					185					190		
Lys	Gly	Glu	Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr
		195				200						205			
Phe	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp
	210				215						220				
Val	Ala	Phe	Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys
225					230					235					240
Ala	Asp	Arg	Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala
				245					250					255	
Pro	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His
		260						265					270		
Ala	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys
		275					280					285			
Leu	Leu	Ser	Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser
	290					295					300				
Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys
305					310					315					320
Asp	Ser	Ala	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala
				325					330				335		
Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu
			340					345					350		
Thr	Ala	Glu	Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala
		355					360					365			
Val	Gly	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser
	370					375					380				
Gly	Gln	Asn	Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile

```

385              390              395              400
Val Leu Val Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Leu Asn Leu Asp Gly Gly
              405              410              415
Tyr Ile Tyr Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu
              420              425              430
Asn Arg Lys Ser Ser Lys His Ser Ser Leu Asp Cys Val Leu Arg Pro
              435              440              445
Thr Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Lys Lys Ala Asn Glu Gly
              450              455              460
Leu Thr Trp Asn Ser Leu Lys Asp Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val
465              470              475              480
Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Ile Val Asn Gln
              485              490              495
Thr Gly Ser Cys Ala Phe Asp Glu Phe Phe Ser Gln Ser Cys Ala Pro
              500              505              510
Gly Ala Asp Pro Lys Ser Arg Leu Cys Ala Leu Cys Ala Gly Asp Asp
              515              520              525
Gln Gly Leu Asp Lys Cys Val Pro Asn Ser Lys Glu Lys Tyr Tyr Gly
              530              535              540
Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asp Val Gly Asp Val Ala
545              550              555              560
Phe Val Lys Asn Asp Thr Val Trp Glu Asn Thr Asn Gly Glu Ser Thr
              565              570              575
Ala Asp Trp Ala Lys Asn Leu Asn Arg Glu Asp Phe Arg Leu Leu Cys
              580              585              590
Leu Asp Gly Thr Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Gln Ser Cys His Leu
              595              600              605
Ala Val Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Ser Asp Arg Ala Ala
610              615              620
His Val Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Leu Phe Gly Lys Asn
625              630              635              640
Gly Lys Asn Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Lys Ser Glu Thr Lys
              645              650              655
Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Lys Leu Gly Gly
              660              665              670
Arg Pro Thr Tyr Glu Glu Tyr Leu Gly Thr Glu Tyr Val Thr Ala Ile
              675              680              685
Ala Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Ala
690              695              700
Phe Leu Thr Arg
705

```

<210> 7
 <211> 708
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<400> 7

```

Met Lys Leu Phe Val Pro Ala Leu Leu Ser Leu Gly Ala Leu Gly Leu
 1              5              10              15
Cys Leu Ala Ala Pro Arg Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln
              20              25              30
Pro Glu Trp Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu
              35              40              45
Gly Ala Pro Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe Ala Leu Ala Cys
50              55              60
Ile Arg Ala Ile Ala Glu Lys Lys Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly
65              70              75              80
Gly Met Val Phe Glu Ala Gly Arg Asp Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val
              85              90              95
Ala Ala Glu Ile Tyr Gly Thr Lys Glu Ser Pro Gln Thr His Tyr Tyr
              100              105              110

```

Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu	115	120	125
Gln	Gly	Arg	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp	130	135	140
Val	Ile	Pro	Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser	145	150	155
Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	165	170	175
Val	Pro	Cys	Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys	180	185	190
Lys	Gly	Glu	Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr	195	200	205
Phe	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	210	215	220
Val	Ala	Phe	Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys	225	230	235
Ala	Asp	Arg	Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala	245	250	255
Pro	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Glu	Tyr	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His	260	265	270
Pro	Val	Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Ala	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys	275	280	285
Leu	Leu	Arg	Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser	290	295	300
Phe	Gln	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	305	310	315
Asp	Ser	Ala	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala	325	330	335
Leu	Tyr	Leu	Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	340	345	350
Thr	Ala	Glu	Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	355	360	365
Val	Gly	Pro	Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser	370	375	380
Gly	Gln	Asn	Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile	385	390	395
Val	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Gly	Gly	405	410	415
Tyr	Val	Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	420	425	430
Asn	Arg	Lys	Ser	Ser	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Asp	Cys	Val	Leu	Arg	Pro	435	440	445
Thr	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Lys	Ala	Asn	Glu	Gly	450	455	460
Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	465	470	475
Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Gln	485	490	495
Thr	Gly	Ser	Cys	Ala	Phe	Asp	Glu	Phe	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro	500	505	510
Gly	Ala	Asp	Pro	Lys	Ser	Arg	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Asp	Asp	515	520	525
Gln	Gly	Leu	Asp	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Lys	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Gly	530	535	540
Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Asp	Val	Ala	545	550	555
Phe	Val	Lys	Asn	Asp	Thr	Val	Trp	Glu	Asn	Thr	Asn	Gly	Glu	Ser	Thr	565	570	575
Ala	Asp	Trp	Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Arg	Glu	Asp	Phe	Arg	Leu	Leu	Cys	580	585	590
Leu	Asp	Gly	Thr	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Gln	Ser	Cys	His	Leu	595	600	605
Ala	Val	Ala	Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Ser	Asp	Arg	Ala	Ala			

ES 2 713 349 T3

610	615	620
His Val Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Leu Phe Gly Lys Asn		
625	630	635
Gly Lys Asn Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Lys Ser Glu Thr Lys		640
	645	650
Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Lys Leu Gly Gly		655
	660	665
Arg Pro Thr Tyr Glu Glu Tyr Leu Gly Thr Glu Tyr Val Thr Ala Ile		670
	675	680
Ala Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Ala		685
	690	695
Phe Leu Thr Arg		700
705		

<210> 8
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

Gly	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Trp	Cys	Ala	Val	Ser	Gln	Pro	Glu
1				5					10					15	
Ala	Thr	Lys	Cys	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg	Asn	Met	Arg	Lys	Val	Arg	Gly
			20					25					30		
Pro	Pro	Val	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln	Cys	Ile	Gln
		35					40					45			
Ala	Ile	Ala	Glu	Asn	Arg	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Gly	Gly	Phe
		50				55					60				
Ile	Tyr	Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Ala	Ala
65					70					75					80
Glu	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Pro	Arg	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Val
				85					90					95	
Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Leu	Asn	Glu	Leu	Gln	Gly
			100					105					110		
Leu	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Arg	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Val
		115					120					125			
Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Arg	Pro	Phe	Leu	Asn	Trp	Thr	Gly	Pro	Pro	Glu
	130					135					140				
Pro	Ile	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Pro
	145				150					155					160
Gly	Ala	Asp	Lys	Gly	Gln	Phe	Pro	Asn	Leu	Cys	Arg	Leu	Cys	Ala	Gly
				165				170					175		
Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro	Tyr	Phe	Ser
			180				185						190		
Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	Val	Ala
		195					200					205			
Phe	Ile	Arg	Glu	Ser	Thr	Val	Phe	Glu	Asp	Leu	Ser	Asp	Glu	Ala	Glu
	210					215				220					
Arg	Asp	Glu	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Pro	Asp	Asn	Thr	Arg	Lys	Pro	Val
	225				230					235					240
Asp	Lys	Phe	Lys	Asp	Cys	His	Leu	Ala	Arg	Val	Pro	Ser	His	Ala	Val
				245					250					255	
Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Ile	Trp	Asn	Leu	Leu
			260					265					270		
Arg	Gln	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asp	Lys	Ser	Pro	Lys	Phe	Gln
		275					280					285			
Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Ser	Gly	Gln	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser
	290					295				300					
Ala	Ile	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Pro	Pro	Arg	Ile	Asp	Ser	Gly	Leu	Tyr
	305					310				315					320
Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Phe	Thr	Ala	Ile	Gln	Asn	Leu	Arg	Lys	Ser	Glu
				325					330					335	
Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	Val	Gly

ES 2 713 349 T3

				340				345				350			
Glu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Asn	Gln	Trp	Ser	Gly	Leu	Ser	Glu	Gly
		355				360						365			
Ser	Val	Thr	Cys	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Glu	Asp	Cys	Ile	Ala	Leu
		370				375				380					
Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Leu	Asp	Glu	Gly	Tyr	Val
385					390				395						400
Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Tyr
				405				410				415			
Lys	Ser	Gln	Gln	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Pro	Asn	Cys	Val	Asp	Arg	Pro
		420						425				430			
Val	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Arg	Ser	Asp	Thr	Ser
		435				440						445			
Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Val	Lys	Gly	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val
		450				455				460					
Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Leu	Phe	Asn	Gln
465					470				475						480
Thr	Gly	Ser	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Tyr	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro
				485				490				495			
Gly	Ser	Asp	Pro	Arg	Ser	Asn	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ile	Gly	Asp	Glu
		500						505				510			
Gln	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Asn	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Gly
		515				520						525			
Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asn	Ala	Gly	Asp	Val	Ala
		530				535				540					
Phe	Val	Lys	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Thr	Asp	Gly	Asn	Asn	Asn
545					550				555						560
Glu	Ala	Trp	Ala	Lys	Asp	Leu	Lys	Leu	Ala	Asp	Phe	Ala	Leu	Leu	Cys
				565				570				575			
Leu	Asp	Gly	Lys	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Arg	Ser	Cys	His	Leu
		580						585				590			
Ala	Met	Ala	Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Met	Asp	Lys	Val	Glu
		595				600						605			
Arg	Leu	Lys	Gln	Val	Leu	Leu	His	Gln	Gln	Ala	Lys	Phe	Gly	Arg	Asn
		610				615				620					
Gly	Ser	Asp	Cys	Pro	Asp	Lys	Phe	Cys	Leu	Phe	Gln	Ser	Glu	Thr	Lys
625					630				635						640
Asn	Leu	Leu	Phe	Asn	Asp	Asn	Thr	Glu	Cys	Leu	Ala	Arg	Leu	His	Gly
				645				650				655			
Lys	Thr	Thr	Tyr	Glu	Lys	Tyr	Leu	Gly	Pro	Gln	Tyr	Val	Ala	Gly	Ile
		660						665				670			
Thr	Asn	Leu	Lys	Lys	Cys	Ser	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Glu	Ala	Cys	Glu
		675				680						685			
Phe	Leu	Arg	Lys												
		690													

<210> 9
<211> 692
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly 1	Arg	Arg	Arg	Arg 5	Ser	Val	Gln	Trp	Cys 10	Ala	Val	Ser	Gln	Pro 15	Glu
Ala	Thr	Lys	Cys 20	Phe	Gln	Trp	Gln	Arg 25	Asn	Met	Arg	Arg	Val 30	Arg	Gly
Pro	Pro	Val 35	Ser	Cys	Ile	Lys	Arg 40	Asp	Ser	Pro	Ile	Gln 45	Cys	Ile	Gln
Ala	Ile 50	Ala	Glu	Asn	Arg	Ala 55	Asp	Ala	Val	Thr	Leu 60	Asp	Gly	Gly	Phe
Ile 65	Tyr	Glu	Ala	Gly	Leu 70	Ala	Pro	Tyr	Lys	Leu 75	Arg	Pro	Val	Ala	Ala 80

Glu	Val	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Gln	Pro	Arg	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	85	90	95
Ala	Val	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Leu	Asn	Glu	Leu	Gln	Gly	100	105	110
Leu	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Arg	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Val	115	120	125
Pro	Ile	Gly	Thr	Leu	Arg	Pro	Phe	Leu	Asn	Trp	Thr	Gly	Pro	Pro	Glu	130	135	140
Ser	Ile	Glu	Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Pro	145	150	155
Gly	Ala	Asp	Lys	Gly	Gln	Phe	Pro	Asn	Leu	Cys	Arg	Leu	Cys	Ala	Gly	165	170	175
Thr	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro	Tyr	Phe	Ser	180	185	190
Tyr	Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	Val	Ala	195	200	205
Phe	Ile	Arg	Glu	Ser	Thr	Val	Phe	Glu	Asp	Leu	Ser	Asp	Glu	Ala	Glu	210	215	220
Arg	Asp	Glu	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Pro	Asp	Asn	Thr	Arg	Lys	Pro	Val	225	230	235
Asp	Lys	Phe	Lys	Asp	Cys	His	Leu	Ala	Arg	Val	Pro	Ser	His	Ala	Val	245	250	255
Val	Ala	Arg	Ser	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Ile	Trp	Asn	Leu	Leu	260	265	270
Arg	Gln	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asp	Lys	Ser	Pro	Lys	Phe	Gln	275	280	285
Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Ser	Gly	Gln	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser	290	295	300
Ala	Ile	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Pro	Pro	Arg	Ile	Asp	Ser	Gly	Leu	Tyr	305	310	315
Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Phe	Thr	Ala	Ile	Gln	Asn	Leu	Arg	Lys	Ser	Glu	325	330	335
Glu	Glu	Val	Ala	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	Val	Gly	340	345	350
Glu	Gln	Glu	Leu	Arg	Lys	Cys	Asn	Gln	Trp	Ser	Gly	Leu	Ser	Glu	Gly	355	360	365
Ser	Val	Thr	Cys	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Glu	Asp	Cys	Ile	Ala	Leu	370	375	380
Val	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Leu	Asp	Gly	Gly	Tyr	Val	385	390	395
Tyr	Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Tyr	405	410	415
Lys	Ser	Gln	Gln	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Pro	Asn	Cys	Val	Asp	Arg	Pro	420	425	430
Val	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Arg	Ser	Asp	Thr	Ser	435	440	445
Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Val	Lys	Gly	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	450	455	460
Asp	Arg	Thr	Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Leu	Phe	Asn	Gln	465	470	475
Thr	Gly	Ser	Cys	Lys	Phe	Asp	Glu	Tyr	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro	485	490	495
Gly	Ser	Asp	Pro	Arg	Ser	Asn	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ile	Gly	Asp	Glu	500	505	510
Gln	Gly	Glu	Asn	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Asn	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Gly	515	520	525
Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Ala	Gly	Asp	Val	Ala	530	535	540
Phe	Val	Lys	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Thr	Asp	Gly	Asn	Asn	Asn	545	550	555
Glu	Ala	Trp	Ala	Lys	Asp	Leu	Lys	Leu	Ala	Asp	Phe	Ala	Leu	Leu	Cys	565	570	575
Leu	Asp	Gly	Lys	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Arg	Ser	Cys	His	Leu			

```

                    580                    585                    590
Ala Met Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Met Asp Lys Val Glu
                    595                    600                    605
Arg Leu Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Lys Phe Gly Arg Asn
                    610                    615                    620
Gly Ser Asp Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Gln Ser Glu Thr Lys
625                    630                    635                    640
Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Arg Leu His Gly
                    645                    650                    655
Lys Thr Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Pro Gln Tyr Val Ala Gly Ile
                    660                    665                    670
Thr Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Glu
                    675                    680                    685
Phe Leu Arg Lys
                    690

```

<210> 10
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 10

```

Gly Arg Arg Arg Arg Ser Val Gln Trp Cys Ala Val Ser Gln Pro Glu
1      5      10      15
Ala Thr Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Arg Val Arg Gly
20      25      30
Pro Pro Val Ser Cys Ile Lys Arg Asp Ser Pro Ile Gln Cys Ile Gln
35      40      45
Ala Ile Ala Glu Asn Arg Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly Gly Phe
50      55      60
Ile Tyr Glu Ala Gly Leu Ala Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val Ala Ala
65      70      75      80
Glu Val Tyr Gly Thr Glu Arg Gln Pro Arg Thr His Tyr Tyr Ala Val
85      90      95
Ala Val Val Lys Lys Gly Gly Ser Phe Gln Leu Asn Glu Leu Gln Gly
100     105     110
Leu Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Arg Arg Asn Ala Gly Trp Asn Val
115     120     125
Pro Ile Gly Thr Leu Arg Pro Phe Leu Asn Trp Thr Gly Pro Pro Glu
130     135     140
Pro Ile Glu Ala Ala Val Ala Arg Phe Phe Ser Ala Ser Cys Val Pro
145     150     155     160
Gly Ala Asp Lys Gly Gln Phe Pro Asn Leu Cys Arg Leu Cys Ala Gly
165     170     175
Thr Gly Glu Asn Lys Cys Ala Phe Ser Ser Gln Glu Pro Tyr Phe Ser
180     185     190
Tyr Ser Gly Ala Phe Lys Cys Leu Arg Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala
195     200     205
Phe Ile Arg Glu Ser Thr Val Phe Glu Asp Leu Ser Asp Glu Ala Glu
210     215     220
Arg Asp Glu Tyr Glu Leu Leu Cys Pro Asp Asn Thr Arg Lys Pro Val
225     230     235     240
Asp Lys Phe Lys Asp Cys His Leu Ala Arg Val Pro Ser His Ala Val
245     250     255
Val Ala Arg Ser Val Asn Gly Lys Glu Asp Ala Ile Trp Asn Leu Leu
260     265     270
Arg Gln Ala Gln Glu Lys Phe Gly Lys Asp Lys Ser Pro Lys Phe Gln
275     280     285
Leu Phe Gly Ser Pro Ser Gly Gln Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser
290     295     300
Ala Ile Gly Phe Ser Arg Val Pro Pro Arg Ile Asp Ser Gly Leu Tyr
305     310     315     320

```

```

Leu Gly Ser Gly Tyr Phe Thr Ala Ile Gln Asn Leu Arg Lys Ser Glu
      325      330      335
Glu Glu Val Ala Ala Arg Arg Ala Arg Val Val Trp Cys Ala Val Gly
      340      345      350
Glu Gln Glu Leu Arg Lys Cys Asn Gln Trp Ser Gly Leu Ser Glu Gly
      355      360      365
Ser Val Thr Cys Ser Ser Ala Ser Thr Thr Glu Asp Cys Ile Ala Leu
      370      375      380
Val Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly Tyr Val
385      390      395      400
Tyr Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu Asn Tyr
      405      410      415
Lys Ser Gln Gln Ser Ser Asp Pro Asp Pro Asn Cys Val Asp Arg Pro
      420      425      430
Val Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Arg Arg Ser Asp Thr Ser
      435      440      445
Leu Thr Trp Asn Ser Val Lys Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val
450      455      460
Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Leu Phe Asn Gln
465      470      475      480
Thr Gly Ser Cys Lys Phe Asp Glu Tyr Phe Ser Gln Ser Cys Ala Pro
      485      490      495
Gly Ser Asp Pro Arg Ser Asn Leu Cys Ala Leu Cys Ile Gly Asp Glu
      500      505      510
Gln Gly Glu Asn Lys Cys Val Pro Asn Ser Asn Glu Arg Tyr Tyr Gly
      515      520      525
Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asp Ala Gly Asp Val Ala
530      535      540
Phe Val Lys Gly Val Thr Val Leu Gln Asn Thr Asp Gly Asn Asn Asn
545      550      555      560
Glu Ala Trp Ala Lys Asp Leu Lys Leu Ala Asp Phe Ala Leu Leu Cys
      565      570      575
Leu Asp Gly Lys Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Arg Ser Cys His Leu
      580      585      590
Ala Met Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Met Asp Lys Val Glu
      595      600      605
Arg Leu Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Lys Phe Gly Arg Asn
610      615      620
Gly Ser Asp Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Gln Ser Glu Thr Lys
625      630      635      640
Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Arg Leu His Gly
      645      650      655
Lys Thr Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Pro Gln Tyr Val Ala Gly Ile
      660      665      670
Thr Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Glu
      675      680      685
Phe Leu Arg Lys
690

```

<210> 11
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

5

<400> 11

```

Ala Pro Arg Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp
  1      5      10      15
Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro
      20      25      30
Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe Ala Leu Glu Cys Ile Arg Ala
      35      40      45
Ile Ala Glu Lys Lys Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly Gly Met Val

```

ES 2 713 349 T3

50					55					60					
Phe	Glu	Ala	Gly	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Ala	Ala	Glu
65					70					75					80
Ile	Tyr	Gly	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	Ala
				85					90						95
Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu	Gln	Gly	Arg
				100				105					110		
Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp	Val	Ile	Pro
		115					120					125			
Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser	Leu	Glu	Pro
	130					135					140				
Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Pro	Cys
145					150					155					160
Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys	Lys	Gly	Glu
				165					170						175
Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr	Phe	Gly	Tyr
		180						185					190		
Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	Val	Ala	Phe
		195					200					205			
Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys	Ala	Asp	Arg
	210					215					220				
Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala	Pro	Val	Asp
225					230					235					240
Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His	Ala	Val	Val
				245					250					255	
Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys	Leu	Leu	Ser
			260					265					270		
Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser	Phe	Gln	Leu
		275					280					285			
Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser	Ala
	290					295					300				
Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu
305					310					315					320
Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Thr	Ala	Glu
				325					330					335	
Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	Val	Gly	Pro
			340					345					350		
Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser	Gly	Gln	Asn
		355					360						365		
Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile	Val	Leu	Val
	370					375					380				
Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Gly	Gly	Tyr	Ile	Tyr
385					390					395					400
Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Lys
				405					410					415	
Thr	Ser	Lys	Tyr	Ser	Ser	Leu	Asp	Cys	Val	Leu	Arg	Pro	Thr	Glu	Gly
			420					425					430		
Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asn	Glu	Gly	Leu	Thr	Trp
		435					440					445			
Asn	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Thr
	450					455					460				
Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Gln	Thr	Gly	Ser
465					470					475					480
Cys	Ala	Phe	Asp	Glu	Phe	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro	Gly	Arg	Asp
				485					490					495	
Pro	Lys	Ser	Arg	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Asp	Asp	Gln	Gly	Leu
			500					505					510		
Asp	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Lys	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly
		515					520					525			
Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys
	530					535					540				
Asn	Asp	Thr	Val	Trp	Glu	Asn	Thr	Asn	Gly	Glu	Ser	Thr	Ala	Asp	Trp
545					550					555					560

Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Arg	Glu	Asp	Phe	Arg	Leu	Leu	Cys	Leu	Asp	Gly	
				565					570					575		
Thr	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Gln	Ser	Cys	His	Leu	Ala	Val	Ala	
			580					585					590			
Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Ser	Asp	Arg	Ala	Ala	His	Val	Lys	
		595					600					605				
Gln	Val	Leu	Leu	His	Gln	Gln	Ala	Leu	Phe	Gly	Lys	Asn	Gly	Lys	Asn	
	610					615					620					
Cys	Pro	Asp	Lys	Phe	Cys	Leu	Phe	Lys	Ser	Glu	Thr	Lys	Asn	Leu	Leu	
625					630					635					640	
Phe	Asn	Asp	Asn	Thr	Glu	Cys	Leu	Ala	Lys	Leu	Gly	Gly	Arg	Pro	Thr	
			645						650					655		
Tyr	Glu	Glu	Tyr	Leu	Gly	Thr	Glu	Tyr	Val	Thr	Ala	Ile	Ala	Asn	Leu	
			660					665					670			
Lys	Lys	Cys	Ser	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Glu	Ala	Cys	Ala	Phe	Leu	Thr	
		675					680					685				

Arg

<210> 12
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Bos taurus
 <400> 12

5

Ala	Pro	Arg	Lys	Asn	Val	Arg	Trp	Cys	Thr	Ile	Ser	Gln	Pro	Glu	Trp	
1				5					10					15		
Phe	Lys	Cys	Arg	Arg	Trp	Gln	Trp	Arg	Met	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Pro	
			20					25					30			
Ser	Ile	Thr	Cys	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Glu	Cys	Ile	Pro	Gly	
		35					40					45				
Ile	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Gly	Gly	Met	Val	
	50					55					60					
Phe	Glu	Ala	Gly	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Ala	Ala	Glu	
65					70					75					80	
Ile	Tyr	Gly	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	Ala	
				85					90					95		
Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu	Gln	Gly	Arg	
			100					105					110			
Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp	Ile	Ile	Pro	
		115					120					125				
Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser	Leu	Glu	Pro	
	130					135					140					
Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Pro	Cys	
145					150					155					160	
Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys	Lys	Gly	Glu	
			165						170					175		
Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr	Phe	Gly	Tyr	
		180						185					190			
Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	
		195					200					205				
Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys	Ala	Asp	Arg	
	210					215					220					
Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala	Pro	Val	Asp	
225					230					235					240	
Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His	Ala	Val	Val	
				245					250					255		
Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys	Leu	Leu	Ser	
		260						265					270			
Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Ser	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser	Phe	Gln	Leu	
		275						280				285				
Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser	Ala	

290		295		300
Leu Gly Phe Leu Arg Ile Pro Ser Lys Val Asp Ser Ala Leu Tyr Leu				
305		310		315
Gly Ser Arg Tyr Leu Thr Thr Leu Lys Asn Leu Arg Glu Thr Ala Glu				
		325		330
				335
Glu Val Lys Ala Arg Tyr Thr Arg Val Val Trp Cys Ala Val Gly Pro				
		340		345
				350
Glu Glu Gln Lys Lys Cys Gln Gln Trp Ser Gln Gln Ser Gly Gln Asn				
		355		360
				365
Val Thr Cys Ala Thr Ala Ser Thr Thr Asp Asp Cys Ile Val Leu Val				
		370		375
				380
Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Leu Asn Leu Asp Gly Gly Tyr Ile Tyr				
385		390		395
Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu Asn Arg Lys				
		405		410
				415
Ser Ser Lys His Ser Ser Leu Asp Cys Val Leu Arg Pro Thr Glu Gly				
		420		425
				430
Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Lys Lys Ala Asn Glu Gly Leu Thr Trp				
		435		440
				445
Asn Ser Leu Lys Asp Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val Asp Arg Thr				
		450		455
				460
Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Ile Val Asn Gln Thr Gly Ser				
465		470		475
				480
Cys Ala Phe Asp Glu Phe Phe Ser Gln Ser Cys Ala Pro Gly Ala Asp				
		485		490
				495
Pro Lys Ser Arg Leu Cys Ala Leu Cys Ala Gly Asp Asp Gln Gly Leu				
		500		505
				510
Asp Lys Cys Val Pro Asn Ser Lys Glu Lys Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly				
		515		520
				525
Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asp Val Gly Asp Val Ala Phe Val Lys				
		530		535
				540
Asn Asp Thr Val Trp Glu Asn Thr Asn Gly Glu Ser Thr Ala Asp Trp				
545		550		555
				560
Ala Lys Asn Leu Asn Arg Glu Asp Phe Arg Leu Leu Cys Leu Asp Gly				
		565		570
				575
Thr Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Gln Ser Cys His Leu Ala Val Ala				
		580		585
				590
Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Ser Asp Arg Ala Ala His Val Lys				
		595		600
				605
Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Leu Phe Gly Lys Asn Gly Lys Asn				
		610		615
				620
Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Lys Ser Glu Thr Lys Asn Leu Leu				
625		630		635
				640
Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Lys Leu Gly Gly Arg Pro Thr				
		645		650
				655
Tyr Glu Glu Tyr Leu Gly Thr Glu Tyr Val Thr Ala Ile Ala Asn Leu				
		660		665
				670
Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala Cys Ala Phe Leu Thr				
		675		680
				685

Arg

<210> 13
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

5

<400> 13

Ala Pro Arg Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp
1 5 10 15
Phe Lys Cys Arg Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro
20 25 30

Ser	Ile	Thr	Cys	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Glu	Cys	Ile	Arg	Ala		
		35					40					45					
Ile	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Asp	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Gly	Gly	Met	Val		
	50					55					60						
Phe	Glu	Ala	Gly	Arg	Asp	Pro	Tyr	Lys	Leu	Arg	Pro	Val	Ala	Ala	Glu		
65					70					75					80		
Ile	Tyr	Gly	Thr	Lys	Glu	Ser	Pro	Gln	Thr	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	Ala		
				85					90					95			
Val	Val	Lys	Lys	Gly	Ser	Asn	Phe	Gln	Leu	Asp	Gln	Leu	Gln	Gly	Arg		
			100					105					110				
Lys	Ser	Cys	His	Thr	Gly	Leu	Gly	Arg	Ser	Ala	Gly	Trp	Ile	Ile	Pro		
		115					120					125					
Met	Gly	Ile	Leu	Arg	Pro	Tyr	Leu	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser	Leu	Glu	Pro		
	130					135					140						
Leu	Gln	Gly	Ala	Val	Ala	Lys	Phe	Phe	Ser	Ala	Ser	Cys	Val	Pro	Cys		
145					150					155					160		
Ile	Asp	Arg	Gln	Ala	Tyr	Pro	Asn	Leu	Cys	Gln	Leu	Cys	Lys	Gly	Glu		
				165					170					175			
Gly	Glu	Asn	Gln	Cys	Ala	Cys	Ser	Ser	Arg	Glu	Pro	Tyr	Phe	Gly	Tyr		
			180					185					190				
Ser	Gly	Ala	Phe	Lys	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Ala	Gly	Asp	Val	Ala	Phe		
		195					200					205					
Val	Lys	Glu	Thr	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Leu	Pro	Glu	Lys	Ala	Asp	Arg		
	210					215					220						
Asp	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Asn	Ser	Arg	Ala	Pro	Val	Asp		
225					230					235					240		
Ala	Phe	Lys	Glu	Cys	His	Leu	Ala	Gln	Val	Pro	Ser	His	Ala	Val	Val		
				245					250					255			
Ala	Arg	Ser	Val	Asp	Gly	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Trp	Lys	Leu	Leu	Ser		
			260					265					270				
Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser	Phe	Gln	Leu		
		275					280					285					
Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser	Ala		
	290					295					300						
Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu		
305					310					315					320		
Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Thr	Ala	Glu		
				325					330					335			
Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	Val	Gly	Pro		
			340					345					350				
Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser	Gly	Gln	Asn		
		355					360					365					
Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile	Val	Leu	Val		
	370					375					380						
Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Gly	Gly	Tyr	Ile	Tyr		
385					390					395					400		
Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Lys		
				405					410					415			
Ser	Ser	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Asp	Cys	Val	Leu	Arg	Pro	Thr	Glu	Gly		
			420					425					430				
Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ala	Asn	Glu	Gly	Leu	Thr	Trp		
		435					440					445					
Asn	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Thr		
		450				455					460						
Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Gln	Thr	Gly	Ser		
465					470					475					480		
Cys	Ala	Phe	Asp	Glu	Phe	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro	Gly	Ala	Asp		
				485					490					495			
Pro	Lys	Ser	Arg	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Asp	Asp	Gln	Gly	Leu		
			500					505					510				
Asp	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Lys	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly		
		515					520					525					
Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys		

530	535	540
Asn Asp Thr Val Trp	Glu Asn Thr Asn Gly	Glu Ser Thr Ala Asp Trp
545	550	555
Ala Lys Asn Leu Asn Arg	Glu Asp Phe Arg	Leu Leu Cys Leu Asp Gly
	565	570
Thr Arg Lys Pro Val	Thr Glu Ala Gln Ser	Cys His Leu Ala Val Ala
	580	585
Pro Asn His Ala Val Val	Ser Arg Ser Asp Arg	Ala Ala His Val Lys
	595	600
Gln Val Leu Leu His Gln	Gln Ala Leu Phe Gly	Lys Asn Gly Lys Asn
	610	615
Cys Pro Asp Lys Phe Cys	Leu Phe Lys Ser	Glu Thr Lys Asn Leu Leu
625	630	635
Phe Asn Asp Asn Thr Glu	Cys Leu Ala Lys	Leu Gly Gly Arg Pro Thr
	645	650
Tyr Glu Glu Tyr Leu Gly	Thr Glu Tyr Val Thr	Ala Ile Ala Asn Leu
	660	665
Lys Lys Cys Ser Thr Ser	Pro Leu Leu Glu	Ala Cys Ala Phe Leu Thr
	675	680
		685
Arg		

<210> 14
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Bos taurus
 <400> 14

Ala Pro Arg Lys Asn Val Arg Trp Cys Thr Ile Ser Gln Pro Glu Trp
1 5 10 15
Phe Lys Cys Arg Trp Gln Trp Arg Met Lys Lys Leu Gly Ala Pro
20 25 30
Ser Ile Thr Cys Val Arg Arg Ala Phe Ala Leu Ala Cys Ile Arg Ala
35 40 45
Ile Ala Glu Lys Lys Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly Gly Met Val
50 55 60
Phe Glu Ala Gly Arg Asp Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val Ala Ala Glu
65 70 75 80
Ile Tyr Gly Thr Lys Glu Ser Pro Gln Thr His Tyr Tyr Ala Val Ala
85 90 95
Val Val Lys Lys Gly Ser Asn Phe Gln Leu Asp Gln Leu Gln Gly Arg
100 105 110
Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser Ala Gly Trp Val Ile Pro
115 120 125
Met Gly Ile Leu Arg Pro Tyr Leu Ser Trp Thr Glu Ser Leu Glu Pro
130 135 140
Leu Gln Gly Ala Val Ala Lys Phe Phe Ser Ala Ser Cys Val Pro Cys
145 150 155 160
Ile Asp Arg Gln Ala Tyr Pro Asn Leu Cys Gln Leu Cys Lys Gly Glu
165 170 175
Gly Glu Asn Gln Cys Ala Cys Ser Ser Arg Glu Pro Tyr Phe Gly Tyr
180 185 190
Ser Gly Ala Phe Lys Cys Leu Gln Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala Phe
195 200 205
Val Lys Glu Thr Thr Val Phe Glu Asn Leu Pro Glu Lys Ala Asp Arg
210 215 220
Asp Gln Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asn Asn Ser Arg Ala Pro Val Asp
225 230 235 240
Ala Phe Lys Glu Tyr His Leu Ala Gln Val Pro Ser His Pro Val Val
245 250 255
Ala Arg Ser Val Asp Ala Lys Glu Asp Leu Ile Trp Lys Leu Leu Arg
260 265 270

Lys	Ala	Gln	Glu	Lys	Phe	Gly	Lys	Asn	Lys	Ser	Arg	Ser	Phe	Gln	Leu	
		275					280					285				
Phe	Gly	Ser	Pro	Pro	Gly	Gln	Arg	Asp	Leu	Leu	Phe	Lys	Asp	Ser	Ala	
	290					295					300					
Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Ile	Pro	Ser	Lys	Val	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	
305					310					315					320	
Gly	Ser	Arg	Tyr	Leu	Thr	Thr	Leu	Lys	Asn	Leu	Arg	Glu	Thr	Ala	Glu	
				325					330					335		
Glu	Val	Lys	Ala	Arg	Tyr	Thr	Arg	Val	Val	Trp	Cys	Ala	Val	Gly	Pro	
			340					345					350			
Glu	Glu	Gln	Lys	Lys	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Gln	Gln	Ser	Gly	Gln	Asn	
		355					360					365				
Val	Thr	Cys	Ala	Thr	Ala	Ser	Thr	Thr	Asp	Asp	Cys	Ile	Val	Leu	Val	
	370					375					380					
Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Asp	Ala	Leu	Asn	Leu	Asp	Gly	Gly	Tyr	Val	Tyr	
385					390					395					400	
Thr	Ala	Gly	Lys	Cys	Gly	Leu	Val	Pro	Val	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Lys	
				405					410					415		
Ser	Ser	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Asp	Cys	Val	Leu	Arg	Pro	Thr	Glu	Gly	
			420					425					430			
Tyr	Leu	Ala	Val	Ala	Val	Val	Arg	Lys	Ala	Asn	Glu	Gly	Leu	Thr	Trp	
		435					440					445				
Asn	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Val	Asp	Arg	Thr	
	450					455					460					
Ala	Gly	Trp	Asn	Ile	Pro	Met	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Gln	Thr	Gly	Ser	
465					470					475					480	
Cys	Ala	Phe	Asp	Glu	Phe	Phe	Ser	Gln	Ser	Cys	Ala	Pro	Gly	Ala	Asp	
				485					490					495		
Pro	Lys	Ser	Arg	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Gly	Asp	Asp	Gln	Gly	Leu	
			500					505					510			
Asp	Lys	Cys	Val	Pro	Asn	Ser	Lys	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Gly	
		515					520					525				
Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Val	Lys	
	530					535					540					
Asn	Asp	Thr	Val	Trp	Glu	Asn	Thr	Asn	Gly	Glu	Ser	Thr	Ala	Asp	Trp	
545					550					555					560	
Ala	Lys	Asn	Leu	Asn	Arg	Glu	Asp	Phe	Arg	Leu	Leu	Cys	Leu	Asp	Gly	
				565					570					575		
Thr	Arg	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Ala	Gln	Ser	Cys	His	Leu	Ala	Val	Ala	
			580					585					590			
Pro	Asn	His	Ala	Val	Val	Ser	Arg	Ser	Asp	Arg	Ala	Ala	His	Val	Lys	
		595					600					605				
Gln	Val	Leu	Leu	His	Gln	Gln	Ala	Leu	Phe	Gly	Lys	Asn	Gly	Lys	Asn	
	610					615					620					
Cys	Pro	Asp	Lys	Phe	Cys	Leu	Phe	Lys	Ser	Glu	Thr	Lys	Asn	Leu	Leu	
625					630					635					640	
Phe	Asn	Asp	Asn	Thr	Glu	Cys	Leu	Ala	Lys	Leu	Gly	Gly	Arg	Pro	Thr	
				645					650					655		
Tyr	Glu	Glu	Tyr	Leu	Gly	Thr	Glu	Tyr	Val	Thr	Ala	Ile	Ala	Asn	Leu	
			660					665					670			
Lys	Lys	Cys	Ser	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Glu	Ala	Cys	Ala	Phe	Leu	Thr	
		675					680					685				

Arg

<210> 15
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15

ES 2 713 349 T3

Gly Arg Arg Arg Arg Ser

1 5

5 <210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16

Arg Lys Val Arg
1

10 <210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 17

Arg Arg Val Arg
1

15 <210> 18
<211> 26
<212> PRT
<213> Bos taurus
<400> 18

Phe	Lys	Cys	Arg	Arg	Trp	Gln	Trp	Arg	Met	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Pro
1				5					10					15	
Ser	Ile	Thr	Cys	Val	Arg	Arg	Ala	Phe	Ala						
			20					25							

20 <210> 19
<211> 4
<212> PRT
<213> Bos taurus
<400> 19

Lys Cys Arg Arg
1

25 <210> 20
<211> 4
<212> PRT
<213> Bos taurus
30 <400> 20

Arg Met Lys Lys
1

REIVINDICACIONES

1. Una composición fisiológicamente aceptable que comprende gluconato de zinc y taurina y polivinilpirrolidona, en forma de un gel adecuado para uso tópico, para su uso en el tratamiento de la inflamación asociada con un trastorno de la mucosa o un trastorno dérmico en un ser humano, en el que la composición carece de un amino ácido natural y carece de un aminoácido no natural en el que el trastorno de la mucosa comprende
 - a) mucositis que comprende inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal, vagina, recto, una cavidad nasal, un oído, una mucosa ocular;
 - b) estomatitis oral, mucositis oral, una úlcera oral, enfermedad de Crohn, periodontitis, cistitis intersticial o una herida; o
 - c) sequedad vaginal, ardor vaginal, dispareunia, prurito vulvar, ardor vulvar o vaginitis atrófica yen el que el trastorno dérmico comprende erupción del pañal, sequedad de la piel, dermatitis, eccema, eritema, acné, xerosis y daño de la piel inducido por especies de radicales de oxígeno.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que (a) el trastorno de la mucosa es consecuencia de uno cualquiera o más de insuficiencia hormonal, trasplante de médula ósea, quimioterapia, radioterapia, infección vírica e infección bacteriana, preferentemente en el que la infección vírica está causada por el virus del Herpes Simple o el virus Varicella zoster; o (b) el trastorno de la mucosa es consecuencia de uno o ambos de quimioterapia y radioterapia administrada al sujeto para el tratamiento de un tumor de cabeza y cuello, una leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, melanoma, cáncer de hígado, cáncer pulmonar, cáncer urinario, cáncer de colon, o VIH/SIDA.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el gluconato de zinc está entre 0,25% (p/p) y 5,5% (p/p).
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que (a) la taurina está entre 0,5% (p/p) y 8,0% (p/p).
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende (a) de entre 0,25% (p/p) a 5,5% (p/p) de gluconato de zinc y de entre 0,5% (p/p) y 8,0% (p/p) de taurina; (b) 0,5 % (p/p) de gluconato de zinc y 1,0% (p/p) de taurina, o (c) 2,5% (p/p) de gluconato de zinc y 5,0% (p/p) de taurina.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición tiene (a) un pH entre 3,0 y 8,5; (b) un pH entre 3,5 y 4,5, y en la que, preferentemente, el trastorno de la mucosa es vaginitis atrófica; o (c) un pH entre 5,5 y 7,5.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de un trastorno de la mucosa en un sujeto que está recibiendo o que recibirá quimioterapia o radioterapia para el tratamiento de un tumor maligno.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende entre 0,25-5,5% (p/p) de gluconato de zinc y entre 0,5% - 8% (p/p) de taurina, en la que el pH se ajusta entre 3,5 y 4,5 o se ajusta entre 5,5 y 7,5.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición inhibe la ruptura de las uniones intercelulares entre células adyacentes.

FIG. 1

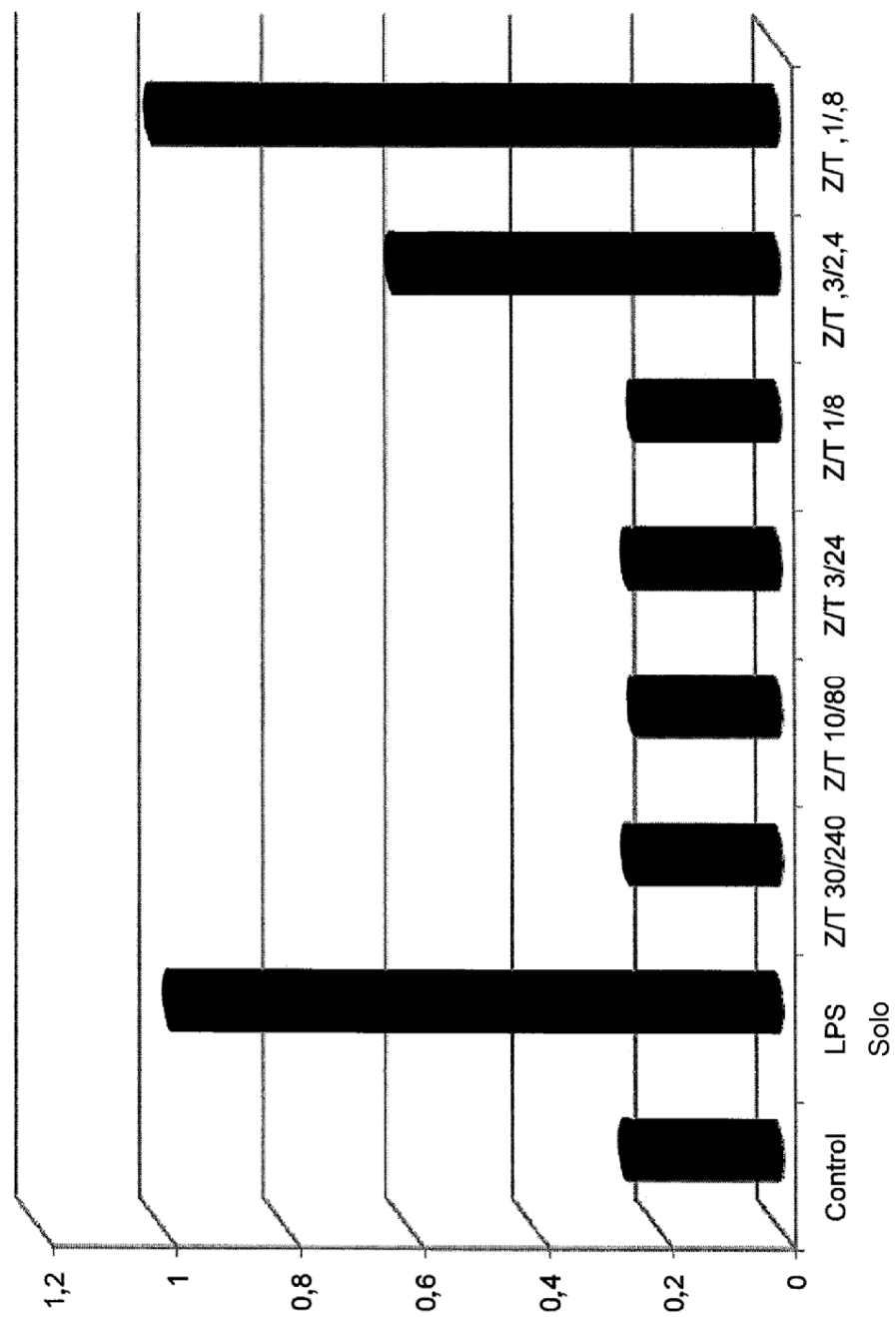


FIG. 2

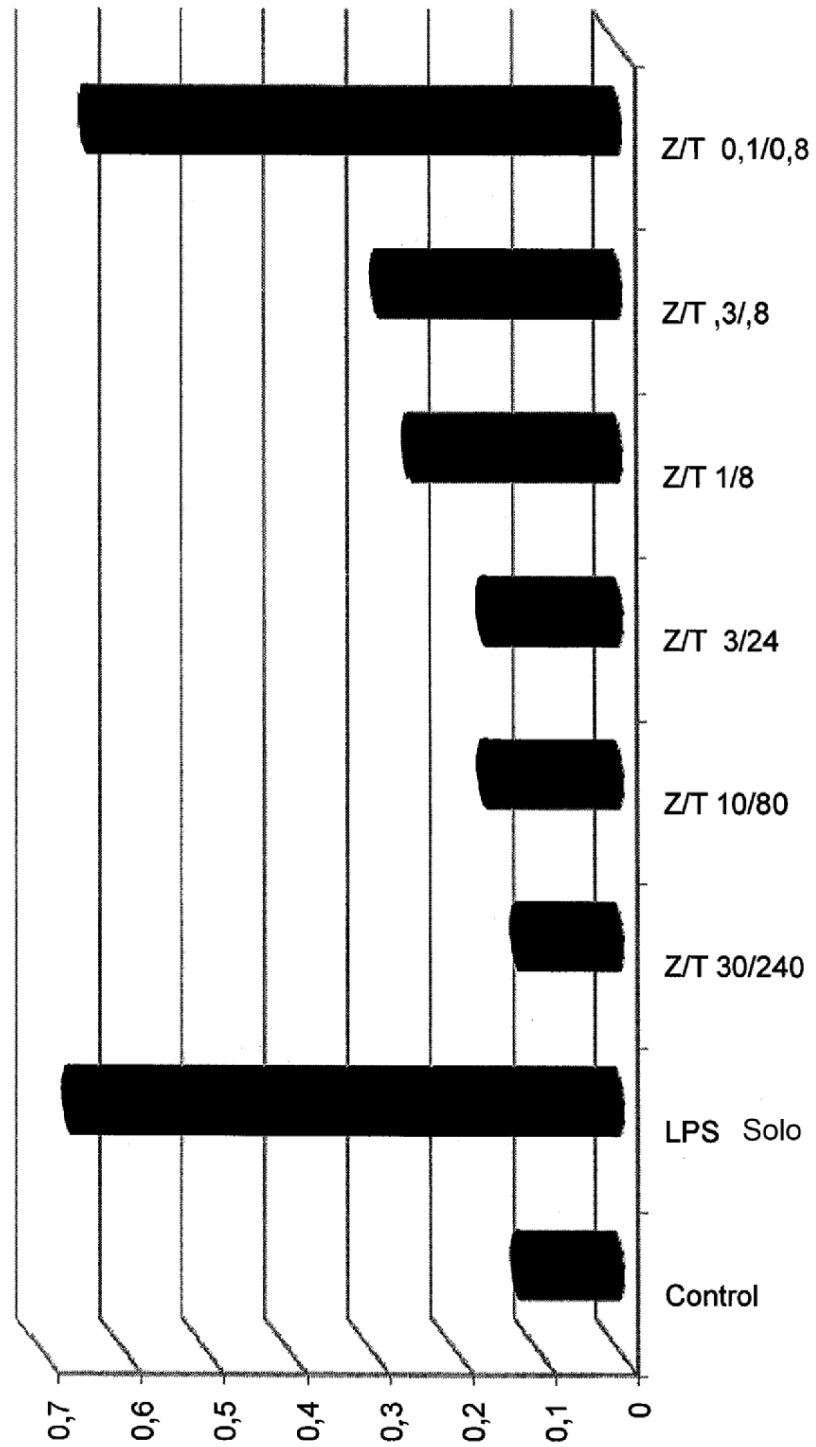


FIG. 3

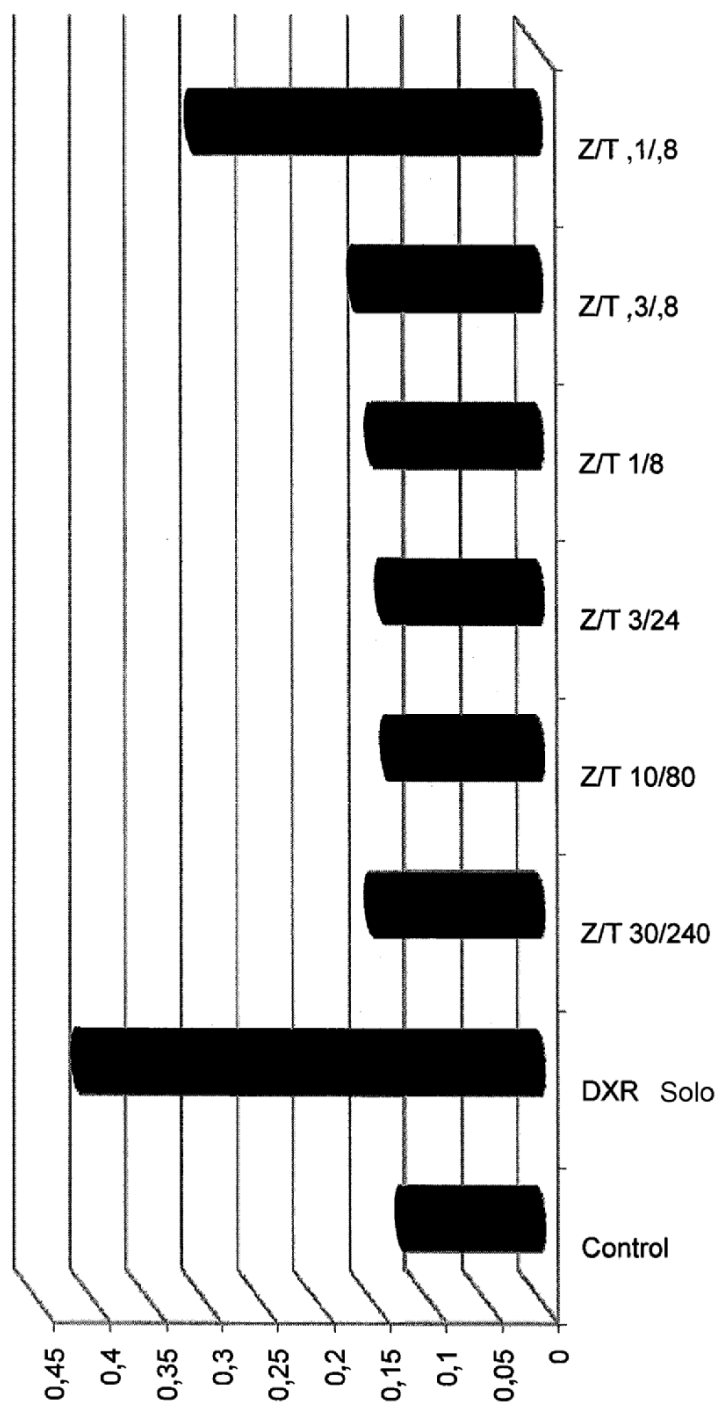


FIG. 4

