



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 437**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/29 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99924871 .9**

(86) Fecha de presentación : **27.04.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1073462**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2001**

(54) Título: **Vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B.**

(30) Prioridad: **01.05.1998 GB 9809507**

(73) Titular/es: **GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, BE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

(72) Inventor/es: **Artois, Claude;
Clark, Michael, J.;
Thiriart, Clothilde y
Thoelen, Stefan, Gabriel, Jozef**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 277 437 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

Vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B.

5 Se conocen bien las vacunas para la profilaxis de las infecciones de la hepatitis A y hepatitis B. Por ejemplo la vacuna Engerix-B (Marca comercial) SmithKline Beecham Biologicals se pueden usar para prevenir la hepatitis B. Esta vacuna comprende el antígeno de superficie de hepatitis B (específicamente el antígeno-S del aminoácido 226 descrito por Harford y col en Postgraduate Medical Journal, 1987,63 (Suppl.2), 65-70) y se formuló usando el hidróxido de aluminio como adyuvante. La vacuna Havrix (Marca comercial), también de SmithKline Beecham Biologicals se puede usar para prevenir las infecciones de la hepatitis A y también se formula con hidróxido de aluminio como adyuvante. Esta vacuna comprende una cepa atenuada del virus de la hepatitis A HM-175 inactivado con formol (formaldehído), ver Andre y col. [Prog Med Virol 1990, vol 37; p72-95]. La vacuna Twinrix (Marca comercial) que es una combinación de los antígenos anteriores de la hepatitis A y hepatitis B se puede usar para proteger contra la hepatitis A y hepatitis B simultáneamente.

10 15 La solicitud PCT WO96/26741 (SmithKline Beecham) describe una formulación que comprende un componente de la hepatitis B, particularmente el antígeno superficie de la hepatitis B, en combinación con el fosfato de aluminio y monofosforilo 3-di-O-acilado de lípido A.

20 25 La patente europea 0 339 667 (Chemo Sero) describe el concepto general por combinación de un antígeno de hepatitis A y un antígeno de hepatitis B para hacer una vacuna de combinación. En esa memoria se indica que el adyuvante que se usa no es crítico, solamente debe ser capaz de aumentar la actividad inmune a una extensión deseada y no causar ningún efecto secundario. Esto indica que se puede usar el gel de aluminio, en particular el gel de hidróxido de aluminio y gel de fosfato de aluminio.

30 35 La solicitud PCT WO 93/24148 (SmithKline Beechan) describe la preparación de las vacunas que comprenden el antígeno de la superficie de la hepatitis B en el que se usa fosfato de aluminio como adyuvante. Se describen las vacunas de combinación multivalente que cuentan opcionalmente con un antígeno de hepatitis A. No se describe el uso de formol.

30 35 La patente europea número 0 633 784 (SmithKline Beecham) describe las formulaciones de vacuna novedosas que comprenden un componente de la hepatitis B, particularmente antígeno de superficie de hepatitis B, en combinación con fosfato de aluminio y 3 de-O-acilado monofosforilo de lípido A. Ambrosh F. y col. (Journal of Medical Virology (1994)44:452-456) describe las formulaciones de vacunas combinadas y monovalentes contra la hepatitis A y/o B comprendiendo el hidróxido de aluminio, para la inmunización de jóvenes adultos en un régimen de 3 dosis.

Ahora se han encontrado sorprendentemente que las vacunas comprenden antígenos de la hepatitis B y/o hepatitis A dan excepcionalmente buenos resultados si la vacuna se formula de una manera específica.

40 Usando las formulaciones de vacuna según la invención, es posible administrar el régimen de vacunas con 2 dosis más que con 3 dosis.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición de vacuna acuosa que comprende:

45 antígeno de superficie de hepatitis B
un virus de hepatitis A inactivado (HAV);
y formol,

50 en la que hay 0,015-0,1 mg de fosfato de aluminio por μg de antígeno de superficie de hepatitis B y 0,05-0,10 mg de hidróxido de aluminio por ml,

55 en la preparación de una composición de hepatitis A más B inmunoprotectiva para la administración a adolescentes o niños en un programa con 2 dosis.

Preferiblemente el fosfato de aluminio está en el rango de 0,02 a 0,08 mg por μg HBsAg.

60 El antígeno de hepatitis A es preferiblemente la cepa HM-175 usado en el producto comercial Havrix (SmithKline Beecham Biologicals).

La concentración del antígeno de hepatitis A en la formulación de la vacuna de la invención es preferiblemente aproximadamente 720-2880EU unidades por ml. Para la definición de unidades EU ver Andre y col (1990) en el lugar citado.

65 En la composición de la vacuna de la invención es ventajoso para añadir formol (formaldehído) tal que la concentración del formol es 10-200 μg por ml.

ES 2 277 437 T3

Preferiblemente la concentración de formol es aproximadamente 20-160 µg por ml.

Normalmente el antígeno de hepatitis B será el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). La preparación del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) está bien documentado. Véase por ejemplo, Hardford y col en Develop. Biol. Standard 54, página 125 (1983), Gregg y col en Biotechnology, 5, página 479 (1987), EP-A-0 226 846, EP-A-0 299 108 y referencias incluidas en las mismas.

Como se ve en el presente documento la expresión "antígeno de superficie de hepatitis B" o "HBsAg" incluye cualquier antígeno de HBsAg o fragmento del mismo mostrando la antigenicidad del antígeno de superficie HBV. Se entenderá que además de la secuencia aminoácido 226 del antígeno S HBsAg (véase Tiollais y col., Nature, 317,489 (1885) y referencias incluidas en la misma), el HBsAg descrito en el presente documento puede, si se desea, contener toda o parte de una secuencia pre-S descrita en las referencias anteriores y en el documento EP-A-0 278 940. El HBsAg descrito en el presente documento puede también referirse a variantes, por ejemplo el "mutante de escape" descrito en el documento WO 91/14703. En un aspecto adicional el HBsAg puede comprender una proteína descrita como SL* en la solicitud de la patente europea número 0 414 374, es decir una proteína, la secuencia de aminoácido el cual consiste en partes de la secuencia de aminoácidos de la proteína larga (L) del virus de la hepatitis B (subtipo ad o ay), caracterizado en que la secuencia de aminoácido de la proteína consta de:

- (a) 12-52 residuos, seguido por 133-145 residuos, seguido por 175-400 residuos de dicha proteína L; o
20 (b) 12 residuos, seguido por 14-52 residuos, seguido por 133-145 residuos, seguido por 175-400 residuos de dicha proteína L.

El HBsAg también puede referirse a los polipéptidos descritos en el documento EP O 198 474 o EP 0 304 578.
25

Normalmente el HBsAg estaría en forma de partícula. Puede comprender la proteína S sola o puede ser como partículas compuestas, por ejemplo (L*. S) en el que L* es tal como se definió anteriormente y S indica la proteína -S del antígeno de superficie de la hepatitis B.

30 Preferiblemente el HBsAg se absorbería en fosfato de aluminio tal como se describió en el documento WO 93/24148.

Preferiblemente el antígeno de hepatitis B es antigeno-S hepatitis tan usado en el producto comercial Engerix-B (SmithKline Beecham Biologicals).

35 Las formulaciones de vacuna de la presente invención contarán en una cantidad inmunoprotectiva de los antígenos y se puede preparar mediante técnicas convencionales. La preparación de la vacuna se describe generalmente en New Trends and Developments in Vaccines, editado por Voller y col, University Park Press, Baltimore, Maryland, U.S.A. 1978. La encapsulación dentro de los liposomas se describió, por ejemplo, por Fullerton, Patente de Estados Unidos 4.235.877. La conjugación de proteínas para macromoléculas se describió, por ejemplo, por Likhit, Patente de Estados Unidos 4.372.945 y por Armor y col., Patente de Estados Unidos 4.474.757.

40 Las composiciones de vacuna de la invención se administran preferiblemente en un programa de 0, 6 meses, eso es decir una primera dosis en el mes 0 y una segunda en el mes 6.

45 Los ejemplos siguientes son para el propósito de otra ilustración.

Ejemplos

50 Ejemplo 1

Formulaciones específicas

55 Las formulaciones específicas dentro del ámbito de la invención incluyen las siguientes:

- a) Una composición de vacuna para la administración a adolescentes y/o niños que comprende:

60 20 µg HBsAg

720 EU HAV

0,45 mg de sal de aluminio (0,4 mg de fosfato de aluminio más 0,05 mg de hidróxido de aluminio)

65 80 µg formol

en una dosis de 1 ml.

ES 2 277 437 T3

b) Una composición de vacuna para la administración a adolescentes y/o niños que comprende:

20 µg HBsAg

5 720 EU HAV

0,45 mg sal de aluminio (0,4 mg de fosfato de aluminio más 0,05 mg de hidróxido de aluminio)

10 80 µg formol

en una dosis de 0,5 ml.

Ejemplo 2

15 *Estudios "HAB 063, HAB 071 y HAB 075"*

Programa de dosis HAB 2 en adolescente de edad 11-18.

20 2:1 Estudio HAB 063

La composición de la vacuna comprende

25 720 HAV/EU / 20 µg HBs Ag

0,25 µg de sal Al

30 40 µg de formol

en una dosis de 0,5 ml.

Los resultados se muestran en la tabla 1

35 TABLA 1

Estudio HAB 063				
Programa de dosis HAB-2 en adolescentes de 11-18 años de edad (programa 0, 6 meses)				
N=52				
Anticuerpo	P1 (m1)	P1 (m2)	P1 (m6)	P1I (m7)
Anti-HAV S+%	100	96,2	96,2	100
GMT (EL. U/ml)	504	318	199	6874
Anti-HBs S+%	51,9	75	94,2	98,1
Índice de seroprotección %	30,8	28,8	71,2	98,1
GMT (mIU/ml)	11	7	19	4110

ES 2 277 437 T3

2.2: Estudio HAB 071

Se usaron dos grupos en este estudio.

5 Composición de la vacuna grupo 1:

720 HAV EU/ 20 µg HBs Ag

10 0,425 mg sal de Al

10 40 µg formol

En una dosis de 0,5 ml y en un programa de 0, 6 meses.

15 La composición de la vacuna grupo 2 (TwinrixTM Junior):

20 360 HAV EU/ 10 µg HBs Ag

20 0,225 mg sal Al

25 40 µg formol

En una dosis de 0,5 ml y en un programa de 0, 1, 6 meses.

TABLA 2

Estudio HAB 071					
	Dosis alta HAB (Grupo 1) Programa 0, 6	PI (m1) n=50	PI (M2) n=48	PI (m6) N=49	PI(m7) n=49
30	Anticuerpos anti-HAV S+%	100,0	100,0	100,0	100,0
35	GMT (EL U/ml)	641	347	161	8151
40	Anticuerpos anti-HBs S+%	74,0	70,8	85,7	100,0
45	Índice seroprotección % GMT (EL U/ml)	40,0	27,1	57,1	100,0
50	Twinrix TM Junior (Grupo 2) Programa 0, 1, 6	PI (m1) n=49	PI (M2) n=48	PI(M2) n=48	PI(m7) n=48
55	Anticuerpos anti-HBs S+%	95,9	100,0	97,9	100,0
60	GMT(EL U/ml)	336	793	233	6394
65	Anticuerpos Anti-HBs S+%	61,2	97,9	100,0	100,0
	Indice seroprotección % GMT (EL U/ml)	36,7	83,3	97,9	100,0
		12	36	202	6330

ES 2 277 437 T3

2.3 Estudio HAB 075

Se usaron dos grupos en este estudio.

5 Composición de la vacuna grupo 1 (TwinrixTM):

720 HAV EU / 20 µg HBs Ag

10 0,45 mg sal de Al

80 µg formol

En una dosis de 1 ml y a un esquema de 0, 6 meses.

15

N=67

Composición de vacuna grupo 2:

20

1440 HAV EU / 40 µg HBs Ag

0,85 mg sal Al

25

80 µg formol

En una dosis de 1 ml y a un esquema de 0, 6 meses.

30

N=55

TABLA 3

Estudio HAB 075					
Grupo		PI(m1)	PI(m2)	PI(m6)	PII(m7)
1	Anti-HAV S+ %	97,0	95,5	100,0	100,0
	GMT	349	193	135	5646
	Anti-HBs S+%	62,7	74,6	95,5	100,0
	Indices SP %	22,4	32,8	61,2	100,0
	GMT	6	6	13	3046
2	Anti-HAV S+%	100,0	100,0	100,0	100,0
	GMT	533	318	249	9565
	Anti-HBs S+%	67,3	85,5	94,5	100,0
	Indice SP %	32,7	41,8	72,7	100,0
	GMT	9	9	26	3497

60

Ejemplo 3

Estudio "HAB 084"

65

Programa de dosis HAB 2 en adolescentes de edad 12-15 años.

Se usaron dos grupos en este estudio.

ES 2 277 437 T3

Composición de vacuna grupo 1 (TwinrixTM):

720 HAV EU / 20 µg HBs Ag

5 0,45 mg sal de Al

80 µg formol

10 En dosis de 1 ml y a un programa de 0, 6 meses.

La composición de vacuna grupo 2 (Twinrix TM Junior):

15 360 HAV EU / 10 µg HBs Ag

0,225 mg sal de Al

20 40 µg formol

En una dosis de 0,5 ml y a un programa de 0, 1, 6 meses.

TABLA 4

Estudio HAB 084					
		PI(m1)	PI(m2)	PI(m6)	PII (m7)
1		N=142	N=142	N=142	N=142
(0,6)	Anti-HAV S+%	99,3	100	100	100
	GMT	348	244	178	5486
	Anti-HBs S+%	80,5	81	93	100
	Indice SP %	43	38	68	97,9
	GMT	14	9	20	4948
		PI(m1)	PII(m2)	PII(m6)	PIII(m7)
2		N=148	N=146	N=147	N=147
(0,1,6)	Anti-HAV S+%	93,2	99,3	99,3	100
	GMT	227	548	298	4174
	Anti-HBs S+%	58,1	95,9	99,3	100
	Indice Sp %	29,1	58,6	98	100
	GMT	9	42	305	5054

ES 2 277 437 T3

Ejemplo 4

Estudio "HAB 076"

5 Programa de dosis HAB2 en niños de edad 1-11.

La composición de la vacuna comprende:

10 720 HAV EU / 20 µg HBs Ag

0,45 mg sal Al

15 80 µg formol

En dosis de 1 ml a un esquema de 0, 1 mes.

20 Los resultados se muestran en la tabla 5

TABLA 5

Estudio HAB 076				
	P1(m1)	P1(m2)	P1(m6)	P1I(m7)
	N= 194	N= 201	N= 197	N=199
Anti-HAV S+%	99,5	98,5	98	100
GMT	434	293	193	11543
Anti-HBs S+%	72,2	89,1	93,9	100
Indice SP%	30,3	47,3	78,2	98,5
GMT	8	11	34	8056

45 Sumario

Los resultados clínicos mostrados en los ejemplos anteriores claramente indicados que se obtiene en respuesta inmune satisfactoria, ambos para hepatitis A y hepatitis B después del programa, eso es por 7 meses, en niños y adolescentes.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición de vacuna acuosa que comprende:

5 antígeno de superficie hepatitis B;

un virus de hepatitis A inactivo (HAV);

10 y formol,

en el que hay 0,015-0,1 mg de fosfato de aluminio por μg de antígeno de superficie de hepatitis B y 0,05-0,10 mg de hidróxido de aluminio por ml, para la fabricación de una composición de hepatitis A immunoprotectiva más B para administración a adolescentes o niños en un programa de 2 dosis.

15 2. Uso según la reivindicación 1 en el que la concentración de formol es de 10-200 μg por ml.

3. Uso según la reivindicación 2 en el que la concentración de HAV es 720-2880 EU por ml.

20 4. Uso según la reivindicación 3 para la administración a adolescentes y/o niños que comprende o se compone de

20 μg HBsAg

720 EU HAV

25 0,45 mg sal de aluminio, consistente en 0,4 mg fosfato de aluminio más 0,05 mg de hidróxido de aluminio

80 μg formol

30 en una dosis de 1 ml

5. Uso según la reivindicación 3 para administración a adolescentes y/o amigos que comprende o se compone de:

20 μg HBsAg

35 720 EU HAV

0,45 mg sal de aluminio, consistente en 0,4 mg fosfato de aluminio más hidróxido de aluminio

40 80 μg formol

en un dosis de 0,5 ml.

6. Uso según cualquiera de la reivindicación anterior en el que el antígeno de superficie hepatitis B es el antígeno-S.

45 7. Uso según cualquiera de la reivindicación anterior en el que el antígeno de hepatitis A se deriva a partir de la cepa HM-175.

50 8. Uso según cualquiera de la reivindicación precedente en el que las 2 dosis se administran en el mes 0 y 6.

55

60

65