



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 180 703**

51 Int. Cl.:
A61K 39/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **96303930 .0**

86 Fecha de presentación : **31.05.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0745388**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.12.1996**

54 Título: **Composición de vacunas para mamíferos que comprenden escualeno o escualano, un fosfolípido y un tensioactivo como adyuvante.**

30 Prioridad: **02.06.1995 US 459602**

73 Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.02.2003**

72 Inventor/es: **Hjorth, Richard Norman**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.04.2007**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.04.2007**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 180 703 T5

DESCRIPCIÓN

Composición de vacunas para mamíferos que comprende escualeno o escualano, un fosfolípido y un tensioactivo como adyuvante.

La presente invención se refiere a vacunas de mamíferos que contienen adyuvantes. Más particularmente, la presente invención se refiere a vacunas que utilizan escualeno o escualano, o mezclas de los mismos, lecitina y un tensioactivo como adyuvante.

Se utilizan cuatro categorías principales de vacunas para generar anticuerpos contra enfermedades de mamíferos, especialmente en los seres humanos. Éstas son vacunas con microbios vivos, vacunas con microbios muertos o inactivados, vacunas con subunidades y toxoides. De este grupo, las vacunas con microbios vivos producen la respuesta inmunitaria más potente en el huésped. Estas vacunas con microbios vivos están generalmente atenuadas, de modo que son capaces de establecer una prolongada respuesta inmunitaria a sus antígenos sin provocar la enfermedad con la que están normalmente asociadas.

Las vacunas con microbios muertos se inactivan con productos químicos u otros medios que no inactivan los factores antigénicos que presentan al sistema inmunitario del huésped. Las vacunas contra la tos ferina y la de Salk contra la poliomielitis son ejemplos de vacunas con microbios muertos.

En el caso de algunos vectores de enfermedades, incluso matar al organismo no evita que provoquen efectos indeseables en el receptor. En tales casos, el agente debe fragmentarse en subunidades o subfracciones que no son, por sí mismas, patógenas. Los ejemplos de tales vacunas con subunidades incluyen algunas vacunas contra la gripe y algunas vacunas experimentales contra el virus herpes y contra la hepatitis.

Finalmente, las vacunas con toxoides son aquellas en las que una toxina excretada por un organismo se transforma en no tóxica y a continuación se usa como cualquier otro factor antigénico para generar una respuesta inmunitaria contra la toxina. El toxoide del tétanos es un ejemplo de dicha vacuna.

Desafortunadamente, las vacunas con subunidades y toxoides rara vez generan suficientes antígenos para desencadenar una inmunidad prolongada en el huésped. Por tanto, la inmunidad inducida con vacunas con microbios no vivos, y especialmente la de las vacunas con subunidades muy purificadas, dura sólo de uno a dos años.

Se han descrito varios adyuvantes para reforzar la inmunogenicidad de las vacunas con microbios no vivos. Entre ellos está el adyuvante completo de Freund, que comprende aceite mineral, agua y emulsionante y bacterias de la tuberculosis muertas. De los muchos adyuvantes disponibles para su uso en mamíferos, sólo algunos pocos, entre ellos el hidróxido de aluminio y el fosfato de aluminio, se han usado ampliamente en los seres humanos. Se han rechazado diversos adyuvantes para su uso en los seres humanos porque provocan reacciones locales o sistémicas graves. Algunos de ellos, como el adyuvante completo de Freund que contiene aceite mineral, no son metabolizables y, debido a que provocan cáncer en animales de laboratorio, se consideran posibles carcinógenos. Se necesitan, por consiguiente, adyuvantes eficaces y seguros que potencien la acción de las vacunas, especialmente de las vacunas del tipo de subunidades que están actualmente disponibles y aquellas que puedan desarrollarse.

El documento "Van Nest, G.A. y cols.: 'Advanced adjuvant formulations for use with recombinant subunit vaccines' Brown, F. y cols. (Ed). Vaccines (Cold Spring Harbor), 92. Modern approaches to new vaccines including prevention of AIDS. Ninth Annual Meeting, Cold Spring Harbor, Nueva York, Septiembre 19-23, 1991, 1992, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Plainview, Nueva York, USA, páginas 57-62" describe un adyuvante eficaz que comprende escualeno, tensioactivos y el muramil tripéptido sintético dipalmitoilfosfatidiletanolamina (MTP-PE). No se asoció la actividad de dicho adyuvante a ningún efecto secundario significativo.

El documento "Khan, J.O. y cols. 'Clinical and immunologic responses to human immunodeficiency virus (HIV) type 1SF2 gp120 subunit vaccine combined with MF59 adjuvant with or without muramyl tripeptide dipalmitoyl phosphatidylethanolamine in non-HIV-infected human volunteers' The Journal of Infectious Diseases, vol. 170, 1994, páginas 1288-1291" describe el uso del adyuvante anteriormente mencionado en una vacuna con subunidades del VIH.

Por tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición de vacuna de mamíferos que comprende una vacuna inactivada completa o en subunidades y una cantidad eficaz de un adyuvante, caracterizada porque el adyuvante comprende escualeno o escualano o una mezcla de los mismos, lecitina y un tensioactivo, en la que el componente escualeno y/o escualano comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 40% de la mezcla total, el componente de lecitina comprende desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 4% de la mezcla total, y el componente tensioactivo comprende desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 4,0% de la mezcla total. Los porcentajes aquí mencionados se refieren al porcentaje en volumen de cada componente y se entenderá que el porcentaje restante del adyuvante de la mezcla total se genera por la vacuna, por sí misma, o por la vacuna y las sales de aluminio y tampones opcionales aquí descritos.

El adyuvante comprende escualeno y/o escualano, lecitina y tensioactivo. Más particularmente, el componente de escualeno y/o escualano comprende desde aproximadamente 2,0% hasta aproximadamente 83% de la mezcla de ad-

ES 2 180 703 T5

yuvantes, el componente de lecitina del adyuvante comprende desde aproximadamente 1,0% hasta aproximadamente 8%, y el componente tensioactivo comprende desde aproximadamente 0,2% hasta aproximadamente 8%. Los porcentajes aquí mencionados se refieren al porcentaje en volumen de cada componente y se entenderá que el porcentaje restante del adyuvante se genera por otros componentes como se describe aquí.

En un aspecto más preferido de la invención, el componente de escualeno y/o escualano de la vacuna de mamífero comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 20% de la mezcla total, la lecitina comprende desde aproximadamente 0,7% hasta aproximadamente 2% de la mezcla total, y el tensioactivo comprende desde aproximadamente 0,15% hasta aproximadamente 1,6% de la mezcla total. En un aspecto aún más preferido de esta invención el componente de escualeno y/o escualano de la vacuna de mamífero comprende desde aproximadamente 8% hasta aproximadamente 12% de la mezcla total, el componente de lecitina comprende desde aproximadamente 0,8% hasta aproximadamente 1,2% de la mezcla total, y el componente tensioactivo comprende desde aproximadamente 0,18% hasta aproximadamente 0,22% de la mezcla total.

Con el término Escualeno se indica el compuesto descrito en la página 1383 del Merck Index, 11ª Edición, como (todo-E)-2,6,10,15, 9,23-hexametil-2, 6,-10,14,18,22-tetracosahexaeno, así como por los nombres Sinaceno y Supraeno. El escualano, también mencionado en la página 1383 del Merck Index, 11ª Edición, como 2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosano; perhidroescualeno; dodecahidroescualeno y espinacano, pueden usarse en lugar de, o en mezclas con, el componente de escualeno de las mezclas de adyuvantes aquí descritas.

Los tensioactivos que pueden utilizarse con las presentes formulaciones incluyen, pero no se limitan a, Polisorbato 20 (monolaurato de sorbitano y polioxietileno 20), Polisorbato 60, Span 80® Oleato de Sorbitano, un producto de ICI Americas, Wilmington, DE, los tensioactivos Cremophor® fabricados por la BASF Corporation, Parsippany, NJ, y Polisorbato 80, que se conoce como derivados mono-9-octadecenoato poli(oxi-1,2-etanodiil) de Sorbitano, monooleato de sorbitano y polioxietileno (20), polioxietileno de monooleato de Sorbitano, Sorlato, Tween 80, entre otros, y es indicativo de un éster de oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y de anhídridos de sorbitol. El Polisorbato 80 es el tensioactivo preferido para su uso en la presente invención.

Lecitina es un término general para fosfatidilcolina o una mezcla de varios diglicéridos de ácidos esteárico, palmítico y oleico, unidos al éster de colina del ácido fosfórico. Pueden usarse varios tipos de lecitina o productos provenientes de lecitina (tales como fosfolípidos separados) como el ingrediente final de las formulaciones mencionadas anteriormente. Estos ingredientes de lecitina pueden incluir, por ejemplo, lecitina Alcolac®, fabricada por la American Lecithin Company, Danbury, CT, fosfatidilcolina Phosal 50 MCT y triglicéridos de cadena media, y lecitina Phospholipon 90®, fabricados todos ellos por Nattermann Phospholipid GMBH, Colonia, Alemania, las lecitinas Centrophil® y Centrophase® fabricadas por Central Soya, Fort Wayne, IN.

Opcionalmente, los adyuvantes pueden contener también una o más sales de aluminio, aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio o sulfato de aluminio, a una concentración en peso/volumen desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 2,0% , preferiblemente desde aproximadamente 0,3% hasta aproximadamente 0,7%, lo más preferiblemente aproximadamente 0,5%. El hidróxido de aluminio es la sal de aluminio preferida.

Los adyuvantes pueden contener opcionalmente también uno o más tampones de pH, aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como solución salina tamponada con fosfato (PBS), Tris-HCl, tampón citrato-fosfato, tampón Tricina, tampones Hepes y maleato. Otras sales, tales como KCl, pueden sustituir al cloruro de sodio en el tampón PBS si la disolución final se mantiene sustancialmente isotónica. Estos tampones se usan preferiblemente para mantener la mezcla de adyuvantes a un pH entre 6,0 y 8,0.

Los adyuvantes utilizados en la composición de esta invención presentan una notable actividad inmunomoduladora, y se cree que el efecto adyuvante de estos compuestos es un resultado directo de su capacidad para modular la respuesta inmunitaria. Es más, dado que los componentes de estos adyuvantes carecen de potencial reactivo, su adecuación para su uso como adyuvantes para vacunas es aún mayor. Hay que señalar asimismo que estos adyuvantes constan de materiales inyectables conocidos y aparecen en inyectables comercializados.

Las vacunas utilizadas en la composición de la invención pueden administrarse de cualquier forma prescrita para la vacuna particular utilizada, preferiblemente por inyecciones por vía intramuscular o subcutánea. Pueden usarse en vacunas humanas o veterinarias e incluyen vacunas inactivadas, tanto enteras como en subunidades, así como toxoides. Es más, las vacunas empleadas son las utilizadas para inmunizar contra patógenos bacterianos, rickettsiosos y víricos. Las vacunas humanas adecuadas podrían incluir, por ejemplo, las vacunas, enteras y en subunidades, contra la gripe, poliomielitis, infecciones por arbovirus, tifoide y paratifoide, ekolcra, peste, tos ferina, tifus, fiebre de las Montañas Rocosas, Hemophilus influenza tipo B, polisacárido multivalente neumocócico, grupo meningocócico C, y las vacunas recientemente desarrolladas contra la rabia y contra la hepatitis.

Las vacunas veterinarias adecuadas podrían incluir, por ejemplo, las vacunas, enteras y en subunidades, contra los virus de la gripe equina, los virus del herpes equino, los virus de la encefalomiélitis equina, virus de las verrugas, virus de la glosopeda, rabia, panleucopenia felina, rinotraqueitis felina, calicivirus felino, rinotraqueitis bovina infecciosa, paragripe-3, virus de la diarrea bovina, adenovirus, pseudorabia, virus de la gastroenteritis infecciosa, parvovirus

ES 2 180 703 T5

porcino, adenovirus caninos, virus del moquillo canino y paragrape canina. Vacunas enteras y en subunidades, bacterinas y toxoides contra la papera equina, brucelosis, vibriosis, leptospirosis, infecciones por *Clostridium*, salmonelosis, colibacilosis, anaplasmosis, infecciones por *Pasteurella*, infecciones por *Haemophilus*, erisipela y similares. Es más, se tiene cuenta que dado que es posible que las vacunas futuras, especialmente las antivíricas y antibacterianas del tipo de subunidades, sean inmunógenos débiles, será necesario potenciarlas mediante un adyuvante adecuado y aceptable, y se considera que el sistema de la presente invención será muy adecuado.

Las ventajas de la utilización de los potentes adyuvantes descritos con vacunas son significativas. Mediante la modulación de ciertos compartimentos del sistema inmunitario, los adyuvantes pueden provocar un aumento de la reactividad inmunitaria de la inmunidad humoral, dando como resultado una intensificación de la producción de anticuerpos contra el material antigénico contenido en la preparación de la vacuna con el que se administran los adyuvantes al receptor. Dicha intensificación permitirá alcanzar, naturalmente, niveles superiores y más prolongados de inmunidad, aunque el agente de inmunización sea un inmunógeno débil, tal como puede encontrarse en muchas de las vacunas inactivadas enteras, y especialmente las de subunidades, y en toxoides. Esta intensificación de la respuesta inmunitaria al antígeno tiene un resultado directo en este efecto, la ventaja adicional de que es posible utilizar menos material antigénico de inmunización, disminuyendo de este modo la posibilidad de reacciones graves y problemáticas del huésped frente a la inmunización. Esto es especialmente importante en la vacunación de jóvenes. Es más, además de aumentar la eficacia y seguridad de las inmunizaciones con una dosis reducida del antígeno purificado, la fabricación de la vacuna puede ser más económica y más factible.

Las composiciones de la invención se preparan disolviendo o suspendiendo el material adyuvante en el diluyente de antígeno y combinando después volúmenes adecuados de la disolución de adyuvante y de la disolución de antígeno a la dilución de antígeno apropiada. Los diluyentes del antígeno son los habituales en la técnica, tales como solución salina tamponada con fosfato, medio mínimo esencial, peptona y similares.

Los adyuvantes de esta invención pueden mezclarse conjuntamente a una concentración superior a la final y ser diluidos posteriormente con la vacuna y, opcionalmente, con tampón, antes de su utilización o almacenamiento. Es preferible utilizar componentes estériles del adyuvante o, en algunos casos, utilizar la filtración estéril. La combinación de componentes del adyuvante resultante se homogeneiza después a conciencia, preferiblemente con un homogeneizador a una velocidad y tiempo adecuados, para asegurar la homogeneización de la mezcla, por ejemplo, a un tiempo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 minutos, antes de la mezcla con la vacuna escogida.

Más en particular, los adyuvantes de esta invención pueden prepararse por medio de las siguientes etapas:

1) En primer lugar, todos los componentes del adyuvante deben llevarse a una temperatura de aproximadamente 37°C.

2) El tampón, si se utiliza, el componente de escualeno y el componente de lecitina deben mezclarse conjuntamente y dejar que alcancen la temperatura ambiente. Esta mezcla debe mantenerse a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.

3) El componente tensioactivo se añade a continuación a la mezcla, y se mezcla. Esta mezcla total de componentes del adyuvante puede ser después esterilizada en autoclave y sonicada, para dar lugar a una mezcla de adyuvantes estéril, homogénea. La sonicación puede llevarse a cabo con un sonicador de sonda del tipo Heat Systems ajustado a aproximadamente el N° 6, en un baño de hielo. Se recomienda un tiempo total de sonicación de al menos cinco minutos, dividiéndose el tiempo en pulsos de sonicación de aproximadamente 30 segundos, seguidos por intervalos de 15 segundos en los que se mantiene la mezcla de adyuvantes en hielo. Como alternativa más uniforme y preferida a este tipo de sonicación, la mezcla de adyuvantes puede hacerse microfluida u homogeneizarse hasta que pase a través de un filtro de 0,22 μ m. Si se desea, las sales de aluminio aquí descritas pueden añadirse después a la composición de adyuvante y mezclarse.

4) Las vacunas víricas o concentrados de vacunas pueden añadirse después a la mezcla de adyuvantes, según la dosis deseada.

5) La combinación de adyuvante/vacuna puede mezclarse ligeramente a continuación. Puede añadirse una cantidad adicional de tampón durante el mezclado, para conseguir el volumen y concentración de componentes deseados de la mezcla final.

Ejemplo 1

Se prepararon adyuvantes y adyuvantes comparativos y se mezclaron con la vacuna trivalente Wyeth-Ayerst 1993 contra el virus de la gripe (descrita en la página 2578 del Physician's Desk Reference, 1993, 47 Edición) para preparar la composición de vacuna de mamíferos de esta invención. Se administraron inyecciones de la composición de vacuna que contenían 1,5 μ g de la hemaglutinina de cada una de las tres cepas presentes en la vacuna, A/Pekín/32/92, A/Texas/36/91 y B/Panamá/45/90, a grupos de 6 ratones hembras de 7 semanas de edad. Cada ratón recibió inyecciones intramusculares de 0,2 ml de la vacuna Wyeth-Ayerst. 28 días después de la inoculación, se extrajo la sangre de los ratones y se analizó el suero mediante el procedimiento de inhibición de la hemaglutinación, en busca de anticuerpos contra el componente A/Pekín. La Tabla I, véase más adelante, presenta la lista de los resultados para cada

ES 2 180 703 T5

uno, expresados como la media geométrica del valor en los 6 ratones de cada grupo. Hay que señalar que se utilizó el tampón PBS en cantidad suficiente para alcanzar el volumen deseado con los adyuvantes y adyuvantes comparativos aquí descritos.

- 5 Las composiciones de vacuna probadas contenían los siguientes adyuvantes. Las cantidades del componente adyuvante se dan en % en volumen de la composición de vacuna final:

Vacuna nº 1) 5% de escualeno, 1% de lecitina y 0,2% de Tween 80.

- 10 Vacuna nº 2) 0,5% de hidróxido de aluminio (peso/volumen), 5% de escualeno, 1% de lecitina y 0,2% de Tween 80.

15 Vacuna comparativa nº 1) El vehículo para la Formulación de Adyuvante Syntex, microfluidificada, tal como se usa en los Syntex Laboratories. Esta vacuna comprende 5% de escualeno, 1,25% de Pluronic L-121 (comercializado por BASF Wyandotte Corp.) y 0,2% de Tween 80.

Vacuna comparativa nº 2) 5% de escualeno, 0,2% de Tween 80.

20 Vacuna comparativa nº 3) 5% de escualeno, 1,0% de Tween 80.

Vacuna comparativa nº 4) 5% de escualeno, 2,0% de Tween 80.

Vacuna comparativa nº 5) 5% de escualeno, 4,0% de Tween 80.

25 Vacuna comparativa nº 6) 5% de escualeno, 0,2% de lecitina, 0,2% de Tween 80.

Vacuna comparativa nº 7) un 5% de escualeno, 5% de glicerol, 0,5% de lecitina.

30 Vacuna comparativa nº 8) un 5% de escualeno, 0,2% de Povidona, 0,2% de Tween 80.

TABLA I

Comparación de adyuvantes contra la gripe

35	<u>Adyuvantes probados</u>	<u>Valor de IH (miles)</u>
	Vacuna nº1	2,8966
	Vacuna nº2	4,096
40	Vac. Comp. nº 1	5,793
	Vac. Comp. nº 2	1,825
	Vac. Comp. nº 3	1,625
	Vac. Comp. nº 4	2,048
45	Vac. Comp. nº 5	2,048
	Vac. Comp. nº 6	1,29
	Vac. Comp. nº 7	1,149
	Vac. Comp. nº 8	0,406

50 Ejemplo 2

Se completaron las pruebas adicionales de adyuvantes con grupos de monos Cynomolgus. Se inoculó cada grupo de 3 monos por vía intramuscular con 0,5 ml de la vacuna trivalente Wyeth-Ayerst 1993 contra el virus de la gripe (tal como se describe en la página 2578 del Physician's Desk Reference, 1993, 47 Edición) mezclada en proporción 50:50 con los adyuvantes descritos a continuación. En el día 28 tras la vacunación inicial, los monos fueron revacunados con el mismo inóculo. Se extrajeron 5 ml de sangre de cada mono en el día 28 y en el día 42, para análisis de la creatinina fosfoquinasa (cpk), cuyos resultados se muestran seguidamente para cada grupo de tres monos en la Tabla II. Como se ha mencionado anteriormente, se utilizó el tampón PBS en cantidad suficiente para alcanzar el volumen deseado con las combinaciones de adyuvante/vacuna descritas a continuación.

Composiciones de vacuna probadas

65 *Vacuna A:* Una composición de vacuna de esta invención que comprende 10% de escualeno, 1% de lecitina y 0,2% de Tween 80, cada uno en volumen, de la composición final.

Vacuna comparativa A: Una composición de vacuna que contiene sólo vacuna en tampón PBS.

ES 2 180 703 T5

Vacuna comparativa B: Una composición de vacuna que comprende 2 mg de liposomas de hemisuccinato de colesterol (CHS) o de colesteril hidrógeno succinato, comercializados por Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, nº de catálogo C 6013.

- 5 *Ayudante comparativo C:* Una composición de vacuna que contiene 5% de escualeno, 30% de propilenglicol y 0,2% de Tween 80, cada uno en volumen, de la composición final.

TABLA II

Ayudantes en monos Cynomolgus

Valor de IH vs. A/Pekín (GMT)

Vacuna

Día 28

Día 42

Vacuna A

323

2580

Vac. Comp. A

8

8

Vac. Comp. B

51

102

Vac. Comp. C

102

256

ES 2 180 703 T5

REIVINDICACIONES

1. Composición de vacuna de mamífero que comprende una vacuna inactivada entera o en subunidades y una cantidad eficaz de un adyuvante, **caracterizada** porque el adyuvante comprende escualeno o escualano o una mezcla de los mismos, en la cantidad de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 40% en volumen de la composición total, lecitina en la cantidad de aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 4% en volumen de la composición total, y un tensioactivo en la cantidad de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 4,0% de la composición total.
2. Composición de vacuna de mamífero según la reivindicación 1, en la que el adyuvante comprende escualeno o escualano o una mezcla de los mismos, en la cantidad de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 20% en volumen de la composición total, lecitina en la cantidad de aproximadamente 0,7% hasta aproximadamente 2% en volumen de la composición total, y un tensioactivo en la cantidad de aproximadamente 0,15% hasta aproximadamente 1,6% de la composición total.
3. Composición de vacuna de mamífero según la reivindicación 1, en la que el adyuvante comprende escualeno o escualano o una mezcla de los mismos, en la cantidad de aproximadamente 8% hasta aproximadamente 12% en volumen de la composición total, lecitina en la cantidad de aproximadamente 0,8% hasta aproximadamente 1,2% en volumen de la composición total, y un tensioactivo en la cantidad de aproximadamente 0,18% hasta aproximadamente 0,22% de la composición total.
4. Composición de vacuna de mamífero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el adyuvante comprende, además, un tampón de pH aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
5. Composición de vacuna de mamífero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el adyuvante comprende, además, una sal de aluminio.
6. Composición de vacuna de mamífero según la reivindicación 5, en la que la sal de aluminio está presente en la composición a una concentración en peso/volumen de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 2,0%.
7. Composición de vacuna de mamífero según la reivindicación 5 ó 6, en la que la sal de aluminio es hidróxido de aluminio.
8. Composición de vacuna de mamífero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la vacuna es una vacuna en subunidades contra la gripe A.
9. Composición de vacuna de mamífero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el adyuvante comprende escualeno, lecitina y un tensioactivo.
10. Composición de vacuna de mamífero que comprende una vacuna inactivada entera o en subunidades y una cantidad eficaz de un adyuvante en un tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico, **caracterizada** porque el adyuvante comprende escualeno en la cantidad de aproximadamente 8% hasta aproximadamente 12% en volumen de la composición total, lecitina en la cantidad de aproximadamente 0,8% hasta aproximadamente 1,2% en volumen de la composición total, un tensioactivo en la cantidad de aproximadamente 0,18% hasta aproximadamente 0,22% de la composición total, y desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 2,0% de una sal de aluminio.
11. Composición de vacuna de mamífero según la reivindicación 10, en la que la sal de aluminio es hidróxido de aluminio.