



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 495**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00906305 .8**

86 Fecha de presentación : **09.02.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1154792**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

54 Título: **Formulación de la vacuna contra la tuberculosis que contiene como adyuvante monoglicéridos o ácidos grasos.**

30 Prioridad: **12.02.1999 SE 9900495**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Eurocine AB.
Karolinska Institutet
Science Park, Fogdevreten 2
171 77 Stockholm, SE**

72 Inventor/es: **Schröder, Ulf y
Svenson, Stefan**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 275 495 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

Formulación de la vacuna contra la tuberculosis que contiene como adyuvante monoglicéridos o ácidos grasos.

5 La presente invención se relaciona con una composición de la vacuna tuberculosis (TB) novedosa. La ruta preferida de administración es vía las membranas mucosas.

Antecedentes

10 El primer intento de inmunización descrito se realizó en China más de 900 años atrás, donde se desarrollo, la inoculación intranasal de pústulas de la viruela seca y molida. En la inmunología clásica y en combinación con la vacunación contra diferentes tipos de agentes infecciosos por ejemplo de bacterias, de virus o parásitos el dogma predominante ha sido administrar la vacuna vía subcutánea o intramuscular. Sin embargo, la investigación durante los últimos años ha demostrado que el cuerpo tiene un sistema inmunológico muy efectivo que reside en la mucosa.
15 También se ha demostrado que tú puedes administrar las vacunas vía nasal, oral, rectal y vaginal. De la misma manera, para la inmunización clásica se ha demostrado que para la vacunación por vía mucosa también existe una necesidad de mejoramiento de la respuesta inmunológica mediante la adición de adyuvantes.

20 La ruta intranasal ha atraído una atención creciente debido a la mayor eficacia en la inducción de respuestas inmunes de la mucosa que los regímenes más convencionales de inmunización parenteral. Adicionalmente, la comprensión de que aproximadamente el 80% del sistema inmune reside en la mucosa combinada con el hecho de que un porcentaje igual de los patógenos conocidos entra en nuestros cuerpos vía las membranas mucosas ha impulsado el interés hacia la aplicación de la inmunización de la mucosa.

25 También se ha mostrado que las vacunas parenterales no inducen a una respuesta inmune en los sitios de la mucosa. De esta manera, también es claro que la estimulación apropiada de un sitio de la mucosa tal como la nariz o el intestino, puede generar respuesta inmune en otros sitios de la mucosa. Como un ejemplo, es posible aplicar una vacuna en la nariz y obtener una respuesta inmune en la vagina. Adicionalmente, la respuesta inmune de la mucosa es muy rápida a solamente horas del inicio después de ser sometido a estimulación por un patógeno, comparado con la inmunidad
30 parenteral que tiene un tiempo de respuesta de varios días.

35 *La Tuberculosis (TB)* es una de las causas principales de la morbilidad en el mundo con un estimado de número de víctimas de aproximadamente 3 millones por año. Se estima que 1/3 de la población del mundo se infecta con TB. En gran parte la TB es esencialmente un problema incontrolado a pesar del uso de la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) por más de 75 años.

40 La vacuna BCG consiste de una cepa debilitada de la bacteria de la tuberculosis tomada de una vaca en 1908. La bacteria original utilizada hoy se cultivo por 13 años para el propósito de debilitar sus características patogénicas con el fin de ser utilizada como bacteria viva para vacunación parenteral en humanos. Básicamente la misma cepa se utiliza hoy como la única vacuna disponible contra la TB. Varias compañías farmacéuticas alrededor del mundo producen la vacuna BCG. La formulación de BCG utilizada hoy consiste de vacuna BCG viable atenuada liofilizada en un recipiente y otro recipiente con un medio de suspensión aceptable fisiológicamente. Antes de la administración, la BCG liofilizada se suspende y posteriormente se administra por inyección al paciente. Este procedimiento el cual
45 tiene que ser realizado inmediatamente con respecto a la vacunación, requiere personal experto e instalaciones limpias con el fin de evitar contaminación. Desafortunadamente estos criterios son difíciles de mantener en los países en desarrollo. De esta manera, se estima que la quiebra para mantener este estándar cuesta aproximadamente USD 500 millones cada año en todo el mundo. Por lo tanto, enormes ahorros se deberían hacer en dinero y en la seguridad del producto, si un sistema fuera disponible donde la mezcla de vacunas no sea necesaria y donde las inyecciones pudieran ser eliminadas, así se eliminaría la necesidad del personal altamente experto y las condiciones estériles.

50 En rastros clínicos alrededor del mundo, la eficacia protectora de la vacuna BCG se ha demostrado que varía entre -50% a +80%. Esto significa que ciertos estudios clínicos han mostrado que de hecho se realza en lugar de disminuir tu riesgo de conseguir la enfermedad después de la vacunación.

55 La vacuna BCG funciona bien para los niños pero tiene más o menos ningún efecto en los adultos. Por lo tanto existen grandes esfuerzos, hechos con el fin de conseguir una vacuna TB para la población adulta. Hasta la fecha sin embargo, no existen reportes en la literatura de una vacuna para TB que sea mejor que la BCG.

60 La Tuberculosis se disemina por el contacto cercano persona a persona a través de los aerosoles infecciosos. En raras ocasiones la enfermedad se puede adquirir por la ingestión o el trauma de la piel. Esto significa que el primer órgano para conseguir el contacto con la bacteria durante una infección normal es las superficies de la mucosa en los pulmones.

65 *Los adyuvantes* son un grupo de sustancias heterogéneas que mejoran la respuesta inmunológica contra un antígeno que se administra simultáneamente.

Casi todos los adyuvantes utilizados hoy para el mejoramiento de la respuesta inmune contra los antígenos son partículas o están formando partículas junto con el antígeno. En el libro "Vaccine Design - the subunit and adjuvant

ES 2 275 495 T3

approach” (Ed: Powell & Newman, Plenum Press, 1995) casi todos los adyuvantes conocidos se describen estimando su actividad inmunológica y estimando su características químicas. Según lo descrito en el libro más del 80% de los adyuvantes probados hoy son partículas o polímeros que junto con los antígenos (proteínas en la mayoría de los casos) están formando partículas. El tipo de adyuvantes que no está formando partículas son un grupo de sustancias que están actuando como sustancias señal inmunológicas y que bajo condiciones normales consiste de las sustancias que están formadas por el sistema inmune como una consecuencia de la activación inmunológica después de la administración de sistemas de partículas adyuvantes.

Utilizando los sistemas de partículas como adyuvantes, los antígenos se asocian o mezclan con o a una matriz, que tiene las características de ser biodegradable lentamente. De gran importancia en el uso de tales sistemas matriz es que las matrices no forman metabolitos tóxicos. Eligiendo desde este punto de vista, las principales clases que se pueden utilizar, son principalmente sustancias que se originan a partir del cuerpo humano. Con este antecedente existen solamente unos pocos sistemas disponibles que satisfacen estas demandas: polímeros del ácido láctico, poli-aminoácidos (proteínas), carbohidratos, lípidos y polímeros biocompatibles con baja toxicidad. Las combinaciones de estos grupos de sustancias que se originan a partir del cuerpo humano o combinaciones de las sustancias que se originan a partir del cuerpo humano y los polímeros biocompatibles también pueden ser utilizados. Los lípidos son las sustancias preferidas puesto que presentan las estructuras que las hacen biodegradables así como el hecho de que son la parte más importante de todas las membranas biológicas.

Los lípidos se caracterizan como polares o no-polares. Los lípidos que son de más importancia en la presente invención son los lípidos polares puesto que tienen la capacidad para interactuar y formar sistemas de partículas en agua. Otra manera de definir estos lípidos es como anfífilicos debido a su estructura química con una parte hidrofóbica y otra hidrofílica en la molécula por esta razón son utilizables como sustancias activas superficiales. Ejemplos de grupos principales de lípidos polares son los monoglicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos y glicoesfingolípidos. Estos grupos principales además pueden ser caracterizados dependiendo de la longitud de la cadena acilo y el grado de saturación de la cadena acilo. Puesto que el número de átomos de carbono en la cadena acilo puede estar en el rango de 6 a 24, y el número de enlaces insaturados puede ser variado, existe casi un número infinito de combinaciones, estimando la composición química del lípido.

Los sistemas de lípidos de partículas además se pueden dividir en los diferentes grupos según lo discutido en la literatura científica tal como liposomas, emulsiones, cubosomas, cocleados, micelas y similares.

En un número de sistemas los lípidos pueden espontáneamente formar, o pueden ser forzados a formar, sistemas estables. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias otras sustancias activas superficiales tienen que ser introducidas con el fin de conseguir estabilidad. Tales sistemas activos superficiales pueden ser de carácter no-lípido pero poseer las características de los lípidos polares que tienen partes hidrofóbica e hidrofílica en su estructura molecular.

Otro factor que se ha demostrado es de importancia es que los lípidos muestran diferentes fases fisicoquímicas, estas fases han mostrado en diferentes sistemas de prueba que mejoran la absorción de las sustancias biológicas después de la administración a las membranas mucosas. Ejemplos de tales fases fisicoquímicas descritas son L2, laminares, hexagonales, cúbicas y L3.

De la misma manera como dentro de la inmunología clásica donde las vacunas (antígenos) se administran vía parenteral, existe dentro de la inmunización de la mucosa un gran interés en dirigir la respuesta inmunológica hacia el desarrollo de la respuesta humoral y/o celular. Si obtienes una respuesta humoral sería importante dirigir la respuesta de una forma que una cierta clase de anticuerpos serán obtenidos. Con el fin de obtener tal objetivo, los agentes que estimulan inmunes específicos se pueden adicionar a la formulación de antígenos y adyuvantes.

Una formulación que satisface estos objetivos se describe en PCT/SE97/01003, el contenido del cual se incorpora aquí por referencia. La formulación revelada comprende los monoglicéridos y los ácidos grasos. Los monoglicéridos contienen una o más sustancias seleccionadas de los monoglicéridos en donde el grupo acilo contiene de 6 a 24 átomos de carbono, preferiblemente 8 a 20 átomos de carbono, aún más preferiblemente 14 - 20 átomos de carbono y donde la cadena acilo puede contener enlaces insaturados.

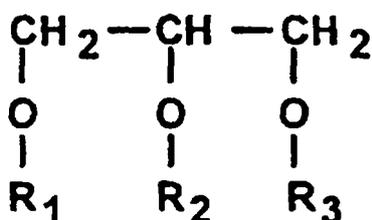
La cadena acilo del ácido graso puede estar variando entre 4 y 22, preferiblemente 8 a 18 y donde la cadena acilo puede contener uno o más enlaces insaturados. Una combinación del monoglicérido mono-oleína y ácido oleico ha mostrado que es una fase L3, la cual se puede describir como una estructura similar a una esponja, en contraste con los liposomas que forman estructuras laminares similares a una cebolla.

Dicha combinación de monoglicéridos y ácidos grasos además puede ser formulada por la adición de un aceite biocompatible y biodegradable, formando de esta manera una emulsión aceite en agua (o/w) o agua en agua w/o/w. Tales emulsiones, se ha mostrado en la literatura que son efectivas para mejorar la respuesta celular contra un antígeno después de la administración a un animal (Singh, M., *et al* 1997, Vaccine 15, 1773-78). Generalmente se admite que para tener una vacuna aceptable contra la TB existe la necesidad de una respuesta celular inmune.

Descripción de la invención

La presente invención se orienta a una composición de la vacuna contra la tuberculosis (TB) que comprende, como adyuvante, una o más sustancias seleccionadas de

- a) preparaciones de monoglicéridos que tienen al menos un contenido del 80% de monoglicérido y que tienen la fórmula general



en donde R₁ y R₂ es un H y R₃ es un grupo acilo que contiene de 6 a 24 átomos de carbono, y donde las cadenas acilo puede contener uno o más enlaces insaturados y

- b) ácidos grasos de la fórmula general



donde "n" puede estar variando entre 4 y 22, y donde la cadena acilo puede contener uno o más enlaces insaturados, y

como componente inmunizante, de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* inactiva. En una modalidad preferida las bacterias *M. tuberculosis* están muertas por calor o muertas por la formalina.

El adyuvante de la composición de la vacuna de la invención preferiblemente tiene un contenido de la preparación del monoglicérido de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, y las cadenas acilo de la preparación del monoglicérido contienen de 8 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 14 a 20 átomos de carbono, y las cadenas acilo opcionalmente contienen uno o más enlaces insaturados.

La composición de la vacuna TB de acuerdo con la invención además puede comprender excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste de aceites biocompatibles, tal como aceite de la semilla de uva, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de la semilla de algodón, aceite de jojoba, escualen o escualeno, solución salina fisiológica, preservativos y los agentes que controlan la presión osmótica, gases transportadores, agentes que controlan el pH, solventes orgánicos, agentes hidrofóbicos, inhibidores de enzimas, polímeros absorbentes de agua, surfactantes, promotores de absorción, y agentes antioxidantes.

En una modalidad más preferida de la invención la composición de la vacuna TB comprende, como adyuvante, una mezcla de mono-oleína y ácido oleico, y posiblemente el aceite de soja, y, como componente inmunizante, la bacteria *M. tuberculosis* muerta por calor.

En una modalidad preferida la composición de la vacuna TB de la invención se formula en una preparación para la administración por la vía mucosa, tal como administración nasal, pulmonar, oral o vaginal.

Otro aspecto de la invención se orienta a un aerosol o un sistema de vaporización que comprende una composición de la vacuna TB de acuerdo con la invención.

Un aspecto adicional de la invención se orienta a un sistema de gotas para la nariz que comprende una composición de la vacuna TB de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la invención se orienta al uso de una composición de la vacuna TB como se describe aquí para la preparación de un producto médico para la vacunación de un mamífero contra la Tuberculosis (TB) mediante la administración por la vía mucosa al mamífero de una cantidad que induce una protección del producto médico.

Como se describe anteriormente la presente vacuna disponible comercialmente contra la TB comprende de una cepa de la bacteria atenuada. Tales sistemas pueden bajo ciertas circunstancias, cuando se administra como una vacuna, resultar en una infección por la bacteria atenuada. De esta manera, los sistemas atenuados son utilizados preferencialmente cuando los organismos muertos son incapaces de dar inmunidad protectora. De esta manera, el sistema preferido es un organismo inactivado o un antígeno purificado a partir del patógeno, el cual, en combinación con adyuvantes adecuados resulta en una inmunidad protectora. Adicionalmente, los patógenos inactivados son más estables y por

ES 2 275 495 T3

lo tanto más atractivos como antígenos/vacunas, especialmente en el mundo en desarrollo. Tal inactivación se puede realizar por calor o por el tratamiento con la formalina, que es establecida y bien conocida por alguien de habilidad en el oficio.

5 La composición de la vacuna TB de acuerdo con la invención puede ser prefabricada, y no hay necesidad de personal experto, necesario en la administración nasal, por esta razón eliminando los sistemas de inyección tal como agujas y jeringas que en el mundo en desarrollo a menudo se contaminan y de esta manera son enfermedades diseminadas entre los pacientes. Adicionalmente, un dispositivo para la entrega del aerosol multidosis de una vacuna nasal se puede construir fácilmente de manera que ninguna infección persona a persona pueda ocurrir.

10

La invención ahora será ilustrada por un ejemplo, que, sin embargo, no debe ser interpretado como limitación al alcance de la protección de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

Pequeña descripción de los dibujos

15

Fig. 1 muestra los resultados de la prueba revelada en el Ejemplo 1.

Fig. 2 muestra el índice de supervivencia para los mismos ratones según lo descrito en la Fig 1.

20 Ejemplo 1

BCG

25 Protección de los ratones C57BL del desafío sub-lethal intranasal con *M. tuberculosis* (MT) por la inmunización con BCG viva y BCG muerta por calor en dos diferentes formulaciones del adyuvante del lípido L3.

30 Emulsión; una ampolla de la bacteria liofilizada BCG se resuspendió en el medio de suspensión según se suministra por el fabricante (Statens Seruminstitute, Denmark) y muerta por calor a +60°C durante 10 minutos. La emulsión se produjo mezclando la suspensión de BCG muerta por calor con 200 μ l de aceite de soja y 110 μ l de una mezcla de mono-oleína y ácido oleico (1:1). Esta mezcla se sometió a ultra sonido brevemente por unos pocos segundos entonces se adicionaron 3.2 ml de solución reguladora TRIS 0.1 M y 40 μ l de NaOH 4 M. La sonicación se realizó durante 2 minutos luego la emulsión fue utilizada para la inmunización.

35 Una suspensión L3 se produce a partir de una mezcla molar 1:1 de mono-oleína y ácido oleico (1.43 g de mono-oleína y 1.12 g de ácido oleico) la cual se adiciona a 20 ml de solución reguladora TRIS 0.1 M. Previo a la sonicación por 2 minutos, 640 μ l de NaOH 4 M se adicionaron. Antes de la inmunización el adyuvante L3 se mezcla a una relación de 1:1 con la BCG muerta por calor.

40 Los ajustes de la cantidad del medio de suspensión se hicieron de modo que cada ratón recibiera la misma cantidad de la bacteria BCG suministrada tanto por vía parenteral como nasal.

La inmunización 1; 0 semanas (parenteral para todos los grupos). Inmunización 2; 3 semanas (vía nasal para todos los grupos excepto la BCG viva que se administró vía parenteral). Desafío; 4 semanas.

45 Los cambios del peso corporal (%) relacionados con el peso inicial en las semanas del tiempo 0.

El promedio de los cambios del peso corporal \pm SE, se muestra en la Fig. 1.

50 Como se puede ver de los cambios de peso de las formulaciones con adyuvante que contienen la BCG muerta por calor resulta en un desarrollo cuerpo-peso positivo con respecto a la BCG sin-adyuvante (viva o muerta).

55 En la Fig.2 se ve el índice de supervivencia para los mismos ratones según lo descrito en la Fig. 1. Como se puede ver aproximadamente el 70% de los ratones que recibieron la BCG muerta por calor formulada con el adyuvante lípido de acuerdo con la presente invención, se mantenían aún vivos cuando el experimento se terminó. En contraste, en los grupos que recibieron la BCG clásica viva o sin vacuna del todo, solo aproximadamente 10 de los ratones estaban vivos cuando el experimento se terminó.

Ejemplo 2

60 Ratones (hembra) se inmunizaron sobre el día 0 y después de 3 semanas con diferentes formulaciones de la vacuna, entonces los ratones se mataron después de 11 semanas. Los bazo de los ratones se extrajeron y los linfocitos se purificaron y posteriormente se sometieron a ensayos inmunológicos con el fin de establecer la eficacia de las formulaciones para inducir linfocitos activos inmunológicamente.

65 En el siguiente ejemplo, los linfocitos se estimularon con un extracto de *M. tuberculosis*. Simultáneamente se adiciona timidina marcada con 3H a las células. Como las células activadas inmunológicamente proliferan, la timidina marcada con 3H se incorpora en los genomas de las células proliferantes. Después, la timidina marcada con 3H se mide. Una alta absorción de la timidina marcada indica la fuerza de la respuesta inmune del linfocito.

ES 2 275 495 T3

Las siguientes formulaciones de la vacuna se probaron:

5 *BCG*: Estándar de vacuna de BCG viva (Statens Seruminstitute, Denmark) inyectada a tres ratones en el día 0.

10 *BCG/L3*: Estándar de Vacuna de BCG viva (Statens Seruminstitute, Denmark) se utilizó como vacunación primaria y posteriormente los ratones se vacunaron vía intra-nasal con una vacuna de BCG muerta por calor/L3, (de acuerdo con el Ejemplo 1) como una vacunación-refuerzo en el día 21.

15 *L3/L3*: En el día 0 los ratones se inyectaron con la formulación de BCG muerta por calor/L3 de acuerdo con el Ejemplo 1, seguido se administra vía nasal una vacunación-refuerzo después de 3 semanas de utilizar la misma formulación.

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1	Formulación	Absorción 3H-timidina (cpm)
	BCG	2153
	BCG/L3	1337
	L3/L3	4583

20 Los resultados indican que la formulación de acuerdo con la presente invención es superior en la estimulan de los linfocitos con respecto a la vacunación de BCG estándar con BCG viva.

Ejemplo 3

25 Otro grupo de ratones se sometió a los mismos procedimientos de vacunación y formulaciones como se describe en el Ejemplo 2 arriba. Sin embargo, 8 semanas después de la inmunización de refuerzo, los ratones se desafiaron con un aerosol que contiene *M. tuberculosis*. Otras 4 semanas más tarde los ratones se mataron y los linfocitos de los bazos se colectaron. Los linfocitos se dejaron crecer por cinco días entonces, se determinaron, las cantidades del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) en los sobrenadantes celulares. La respuesta de niveles bajos de TNF- α es una propiedad deseada en cualquier vacuna candidato nueva contra la tuberculosis debido a sus bien-documentados efectos secundarios y por lo tanto, cualquier vacuna candidato que pueda prevenir la producción del TNF- α sobre la infección sería vista como superior.

30 TABLA 2

35 *Concentraciones del TNF- α con respecto a un grupo de ratones que ha sido desafiado durante 11 semanas con M. tuberculosis sin previa inmunización*

TABLA 2	Formulación	TNF-α(pg)
	BCG	43
	BCG/L3	18
	L3/L3	9
	Solo desafío	60

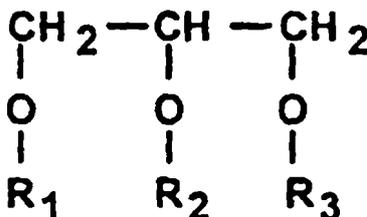
40 Como se puede ver de la Tabla 2, la presente invención utilizando BCG muerta por calor junto con una emulsión de acuerdo con la presente invención resulta en el nivel de TNF- α más bajo.

REIVINDICACIONES

1. Composición de la vacuna contra la Tuberculosis (TB) que comprende,

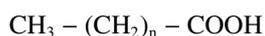
como adyuvante, una o más sustancias seleccionadas de

a) preparaciones de monoglicéridos que tienen al menos un contenido del 80% del monoglicérido y que tienen la fórmula general



en donde R_1 y R_2 es un H y R_3 es un grupo acilo que contiene de 6 a 24 átomos de carbono, y donde las cadenas acilo puede contener uno o más enlaces insaturados, juntos con una o más sustancias seleccionadas de

b) ácidos grasos de la fórmula general



donde “n” puede estar variando entre 4 y 22, y donde la cadena acilo puede contener uno o más enlaces insaturados, y

como componente inmunizante, de las bacterias *Mycobacterium tuberculosis* inactivas.

2. Composición de la vacuna TB de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las bacterias *M. tuberculosis* están muertas por calor o muertas por la formalina.

3. Composición de la vacuna TB de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el adyuvante tiene un contenido de la preparación del monoglicérido de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, y las cadenas acilo de la preparación del monoglicérido contienen de 8 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 14 a 20 átomos de carbono, y las cadenas acilo opcionalmente contienen uno o más enlaces insaturados.

4. Composición de la vacuna TB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, que además comprende excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste de aceites biocompatibles, solución salina fisiológica, preservativos y agentes que controlan la presión osmótica, gases transportadores, agentes que controlan el pH, solventes orgánicos, agentes hidrofóbicos, inhibidores de enzimas, polímeros que absorben agua, surfactantes, promotores de absorción, y agentes antioxidantes.

5. Composición de la vacuna TB de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde el adyuvante es una mezcla de mono-oleína y ácido oleico, y posiblemente aceite de soja, y el componente inmunizante es una bacteria *M. tuberculosis* muerta por calor.

6. Composición de la vacuna TB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición se formula en una preparación para la administración por la vía mucosa.

7. Composición de la vacuna TB de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la administración por la vía mucosa se selecciona de la administración nasal, pulmonar, oral y vaginal.

8. Aerosol o sistema de vaporización que comprende una composición de la vacuna TB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Sistema de gotas para la nariz que comprende una composición de la vacuna TB de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7.

10. El uso de una composición de la vacuna TB según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para la preparación de un producto médico para la vacunación de un mamífero contra la Tuberculosis (TB) por administración por la vía mucosa de una cantidad del producto médico que induce una protección.

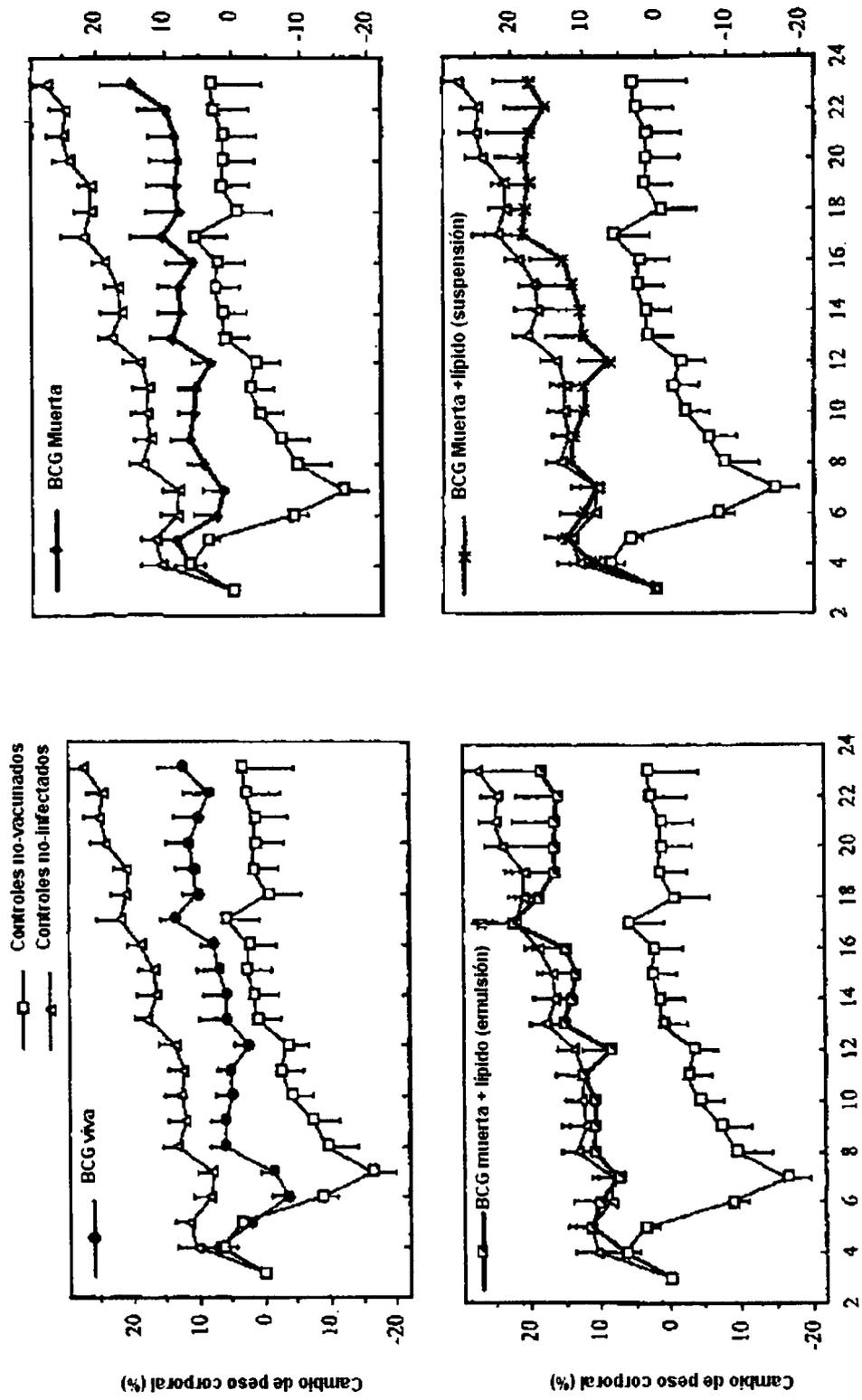


Fig. 1

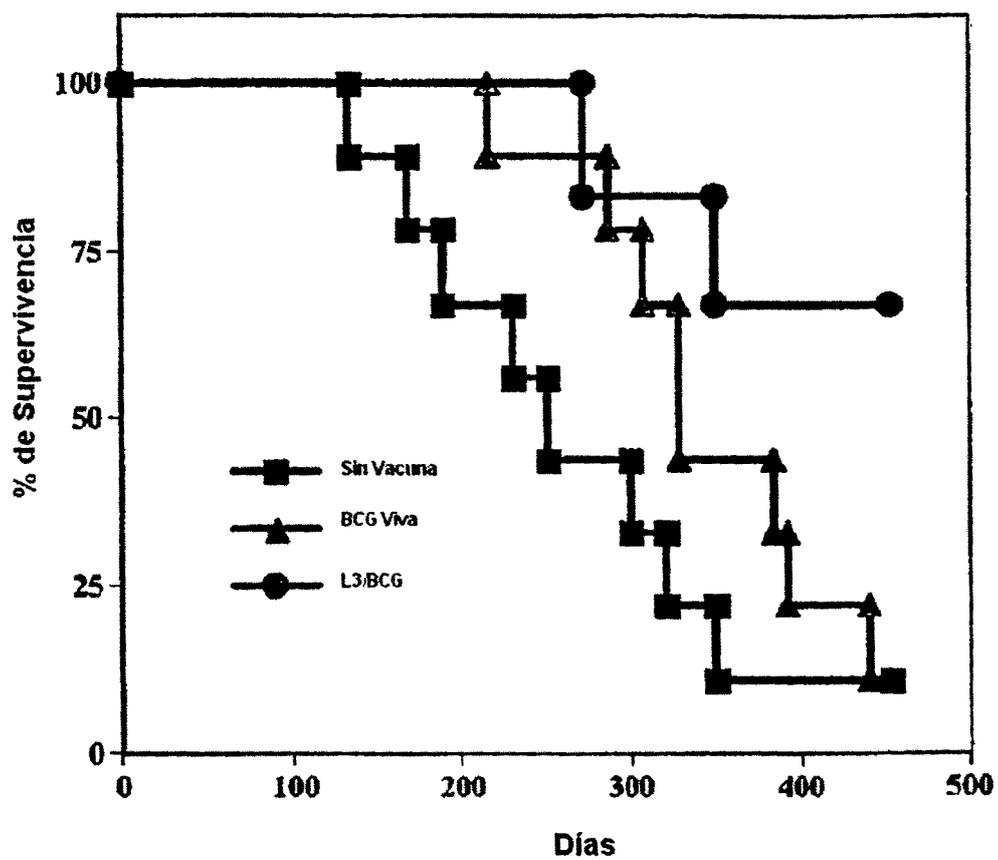


Fig. 2