República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020023964-0 A2

(22) Data do Depósito: 23/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/02/2021

(54) Título: LOPINAVIR E RITONAVIR PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO COLO DO ÚTERO

(51) Int. Cl.: A61K 31/427; A61K 31/513; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2018 GB 1808564.7.

(71) Depositante(es): DOUGLAS PHARMACEUTICALS LIMITED.

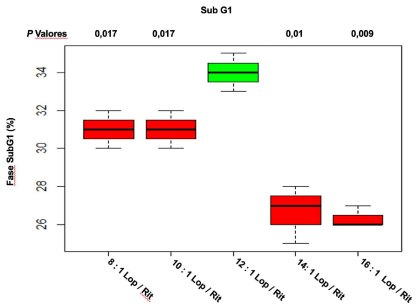
(72) Inventor(es): IAN HAMPSON; LYNNE HAMPSON.

(86) Pedido PCT: PCT IB2019054292 de 23/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/224779 de 28/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 24/11/2020

(57) Resumo: LOPINAVIR E RITONAVIR PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO COLO DO ÚTERO. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas formuladas para aplicação tópica que são úteis no tratamento de patologias relacionadas ao HPV e, em particular, no tratamento de condições pré-malignas e malignas do colo do útero. As composições compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de lopinavir e ritonavir em um veículo farmaceuticamente aceitável e em que a proporção em peso (p/p) de lopinavir: ritonavir está entre 9: 1 e 18: 1.



“LOPINAVIR E RITONAVIR PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO COLO DO ÚTERO”

[0001] São fornecidos aqui métodos e composições para tratar e/ou inibir o desenvolvimento ou progressão de cânceres e distúrbios proliferativos benignos do colo do útero e, particularmente, esses cânceres e distúrbios causados por vírus tumorais humanos, como vírus do papiloma humano (HPV). Em particular, são fornecidas composições compreendendo lopinavir e ritonavir para uso no tratamento e/ou inibição da progressão da displasia do colo do útero relacionada ao HPV.

ANTECEDENTES

[0002] Existem muitas formas diferentes de câncer e acredita-se que haja muitas causas diferentes para a doença. A incidência de câncer varia, mas representa a segunda maior causa de mortalidade, depois das doenças cardíacas, na maioria dos países desenvolvidos. As estimativas atuais sugerem que um em cada três americanos vivos no momento sofrerá de alguma forma de câncer. Há uma necessidade bem reconhecida de desenvolver novas e melhores terapias para o tratamento do câncer. Além disso, há também a necessidade de desenvolver agentes terapêuticos que possam ser usados para inibir o desenvolvimento de câncer na população em geral, indivíduos suscetíveis de alto risco ou como um agente para prevenir a recorrência da doença em indivíduos já afetados.

[0003] Os vírus tumorais humanos são reconhecidos como uma das principais causas do câncer humano, e há muitas evidências que sustentam a alegação de que esses vírus causam câncer ao induzirem instabilidade genética nas células infectadas. Na verdade, tanto o vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV1) Tax e as oncoproteínas E6 do vírus do papiloma humano tipo 16 (HPV16) são conhecidos por induzir instabilidade

genética produzindo números anormais de centrossomas, multinucleação e atipia nuclear.

[0004] A redução na mortalidade relacionada ao CCI no mundo desenvolvido tem sido amplamente dependente de triagem citológica organizada e tendências semelhantes na mortalidade por câncer cervical foram alcançadas por triagem única organizada e tratamento no resto do mundo. No entanto, nas nações mais pobres, a falta de recursos e de educação em saúde significa que a maioria das doenças cervicais pré-invasivas permanece sem diagnóstico e sem tratamento. Portanto, onde os recursos são limitados, as opções de rastreamento e tratamento de baixo custo são claramente de alta prioridade.

[0005] As opções de tratamento atuais na prática clínica são as modalidades ablativas (destrutivas) ou excisionais. Revisões sistemáticas demonstraram que essas modalidades de tratamento têm taxas de sucesso semelhantes, mas têm morbidades diferentes. No mundo desenvolvido, a excisão de loop grande da zona de transformação LLETZ (também conhecida como procedimento de excisão eletrocirúrgica de loop - LEEP) é usada na maioria das clínicas de colposcopia. Mais de 80% desses procedimentos são realizados sob analgesia local e toda a zona de transformação está disponível para posterior exame histológico. O procedimento está associado a um risco de hemorragia primária/secundária, descarga prolongada, infecção e um risco de parto prematuro em gestações subsequentes. Os primeiros efeitos colaterais podem ser problemáticos, principalmente em países com poucos recursos. O tratamento ablativo na forma de coagulação fria e crioterapia é freqüentemente recomendado para uso em países com poucos recursos, uma vez que são de baixo custo, requerem infraestrutura mínima e podem ser realizados por profissionais

de saúde não médicos treinados. No entanto, alguns estudos sugeriram que a crioterapia tem uma taxa de falha maior em comparação com outras modalidades de tratamento.

[0006] Há uma variedade de abordagens não cirúrgicas aplicadas localmente que foram avaliadas para o tratamento da displasia cervical, incluindo; terapia fotodinâmica (PDT); uso não licenciado do medicamento anticitomegalovírus (CMV) cidofovir; aplicação local do ativador imunológico Imiquimod e aplicação direta do citotóxico 5 flurouracil (5FU). Embora algumas dessas modalidades alternativas de tratamento sejam promissoras, seus resultados de tratamento são inferiores às taxas de sucesso de 80-95% obtidas em unidades de colposcopia de qualidade garantida.

[0007] Um tratamento eficaz, barato, não cirúrgico e autoaplicado para displasia cervical relacionada ao HPV teria grande potencial, particularmente em locais com poucos recursos. Além disso, a adesão melhorada ao tratamento tópico seria aumentada, se os efeitos colaterais fossem minimizados.

[0008] Um avanço recente no tratamento de cânceres causados por vírus é divulgado em WO2015/059485, que descreve os inibidores de protease, lopinavir e ritonavir (que haviam sido anteriormente usados como medicamentos ingeridos por via oral para o manejo clínico de infecções retrovirais, como HIV) como sendo clinicamente útil para administração tópica a tecidos para prevenir ou tratar doenças malignas causadas por HPV. Os autores ficaram particularmente surpresos ao descobrir que as cápsulas moles de KALETRA® (que foram comercializadas pela Abbott/Abbvie para o tratamento de infecções por HIV por administração oral) podem ser administradas topicamente (ou seja, inseridas na vagina para o tratamento do colo do útero) para a prevenção ou tratamento de condições cancerosas, para

a prevenção ou tratamento de infecções virais oncogênicas e para a prevenção ou tratamento de ordens proliferativas benignas.

[0009] KALETRA® (ou seu equivalente LOPIMUNE) está disponível para consumo oral como uma solução que compreende 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir por mililitro ou como uma cápsula mole para administração oral que compreende 133,3 mg de lopinavir e 33,3 mg de ritonavir. Em ambos os casos, os ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) estão presentes na proporção de 4:1 (lopinavir:ritonavir). Dado que os autores do documento WO2015/059485 descobriram que as cápsulas moles de KALETRA® são eficazes, eles raciocinaram que uma proporção de 4:1 seria ideal para uso tópico.

[0010] A presente invenção é baseada no trabalho realizado pelos inventores para formular uma formulação sob medida de lopinavir e ritonavir para aplicação tópica. Eles estabeleceram inesperadamente que a proporção de APIs encontrados em produtos farmacêuticos conhecidos compreendendo lopinavir e ritonavir (por exemplo, LOPIMUNE ou KALETRA®) podem ter eficácia, mas não são ideais para tratar e/ou inibir o desenvolvimento ou progressão de cânceres e distúrbios proliferativos benignos de o colo do útero e a presente invenção fornecem composições compreendendo razões ótimas de lopinavir:ritonavir para uso no tratamento e/ou inibição do desenvolvimento de tais condições.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] São divulgadas aqui composições compreendendo lopinavir em combinação com ritonavir para uso como um medicamento no tratamento de câncer cervical ou distúrbios proliferativos benignos do colo do útero ou na prevenção do desenvolvimento de tais cânceres e distúrbios.

[0012] De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que é formulada para aplicação tópica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de lopinavir e ritonavir em um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a razão em peso (p/p) de lopinavir:ritonavir está entre 9:1 e 18:1.

[0013] De acordo com um segundo aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da invenção para uso como um medicamento no tratamento e/ou inibição do desenvolvimento ou progressão de cânceres cervicais e distúrbios proliferativos benignos do colo do útero.

[0014] De acordo com um terceiro aspecto da invenção, é fornecido um método de tratamento e/ou inibição do desenvolvimento ou progressão de cânceres cervicais e distúrbios proliferativos benignos do colo do útero em um sujeito em necessidade de tal tratamento ou inibição, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da invenção para o referido sujeito.

[0015] É preferido que o câncer ou distúrbio proliferativo benigno seja causado por uma infecção viral, mais preferencialmente por um vírus oncogênico e, em particular, vírus de tumor humano como o HPV.

[0016] Em uma modalidade preferida, a invenção diz respeito ao tratamento de um sujeito com uma displasia do colo do útero relacionada ao HPV, compreendendo a administração ao referido sujeito de uma dose terapeuticamente eficaz das composições farmacêuticas divulgadas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0017] O sumário, bem como a seguinte descrição detalhada, é melhor compreendido quando lido em conjunto com os desenhos anexos. Para fins de ilustração das composições e métodos divulgados, são mostradas nos desenhos modalidades exemplares das composições e métodos; no entanto, as composições e métodos não estão limitados às modalidades específicas divulgadas. Nos desenhos:

[0018] FIG. 1 representa um gráfico de barras que ilustra os efeitos de várias razões de peso de lopinavir:ritonavir na indução de apoptose em células endocervicais E6/E7 imortalizadas não transformadas como discutido no Exemplo 1;

[0019] FIG. 2 representa (A) um gráfico de barras que ilustra os efeitos de várias razões de peso de lopinavir:ritonavir na indução de apoptose em células HPV18 + ve HeLA como discutido no Exemplo 2; e (B) gráfico de barras que ilustra os efeitos de proporções de 14:1 p/p de lopinavir:ritonavir na indução de apoptose em um outro experimento conduzido com HPV18 + ve HeLA (também conforme discutido no Exemplo 2);

[0020] FIG. 3 representa:(A) um gráfico de barras que ilustra os efeitos de proporções em peso de 12:1 de lopinavir:ritonavir na indução de apoptose em células HPV16 + ve SiHa como discutido no Exemplo 3; e (B) resultados de citômetro ilustrativos a partir dos quais os dados nos gráficos de barras são baseados; e

[0021] A FIG 4 é um gráfico de barras que ilustra os efeitos das proporções em peso de 10:1 e 12:1 de lopinavir:ritonavir na indução de apoptose em células SNU17 HPV16 + ve, conforme discutido no Exemplo 4;

[0022] FIG. 5 representa:(A) um gráfico de barras que ilustra os efeitos de mudanças menores nas razões p/p de

lopinavir:ritonavir entre 11 e 13,5:1 em sua capacidade de induzir apoptose em células Hela e (B) resultados ilustrativos de citômetro a partir dos quais o os dados nos gráficos de barras são baseados;

[0023] FIG. 6 é um gráfico de barras que ilustra os efeitos de mudanças menores nas razões p/p de lopinavir:ritonavir entre 11 e 13,5:1 em sua capacidade de induzir apoptose em células SiHa.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0024] As composições e métodos divulgados podem ser entendidos mais prontamente por referência à seguinte descrição detalhada tomada em conexão com as figuras anexas, que fazem parte desta divulgação. Deve ser entendido que as composições e métodos divulgados não estão limitados às composições e métodos específicos descritos e/ou mostrados aqui, e que a terminologia usada neste documento tem o propósito de descrever modalidades particulares a título de exemplo apenas e não se destina a para ser limitante das composições e métodos reivindicados.

[0025] A referência a um determinado valor numérico inclui pelo menos aquele determinado valor, a menos que o contexto claramente dite o contrário. Quando uma faixa de valores é expressa, outra modalidade inclui a partir de um valor particular e/ou para outro valor particular. Além disso, a referência a valores declarados em intervalos inclui cada um e todos os valores dentro desse intervalo. Todas as faixas são inclusivas e combináveis.

[0026] Deve ser apreciado que certas características das composições e métodos divulgados que são, para maior clareza, aqui descritos no contexto de modalidades separadas, também podem ser fornecidos em combinação em uma única modalidade.

Por outro lado, vários recursos das composições e métodos divulgados que são, por brevidade, descritos no contexto de uma única modalidade, também podem ser fornecidos separadamente ou em qualquer subcombinação.

[0027] Conforme usado neste documento, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem o plural.

[0028] As seguintes abreviaturas são usadas aqui:vírus do papiloma humano (HPV); Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS); Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); Células escamosas atípicas - não pode excluir HSIL (ASCH); Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); Carcinoma de células escamosas (CCE); Células glandulares anormais (AGC); Neoplasia intraepitelial cervical 1 (CIN1); Neoplasia intraepitelial cervical 2 (CIN2); Neoplasia intraepitelial cervical 3 (CIN3); Carcinoma in situ (CIS); Carcinoma Cervical Invasivo (CCI).

[0029] Quando os valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente "cerca de", será entendido que o valor particular forma outra modalidade. Além disso, o termo "cerca de" quando usado em referência a intervalos numéricos, cortes ou valores específicos é usado para indicar que os valores recitados podem variar em até 10% do valor listado. Como muitos dos valores numéricos usados neste documento são determinados experimentalmente, deve ser entendido por aqueles versados na técnica que tais determinações podem, e muitas vezes irão, variar entre diferentes experimentos. Os valores usados aqui não devem ser considerados excessivamente limitantes em virtude desta variação inerente. Assim, o termo "cerca de" é usado para abranger variações de ± 10% ou menos, variações de ± 5% ou menos, variações de ± 1% ou menos, variações de ± 0,5%

ou menos, ou variações de ± 0,1% ou menos do valor especificado.

[0030] Tal como aqui utilizado, "tratar" e termos semelhantes referem-se a reduzir a gravidade e/ou frequência dos sintomas, eliminar sintomas e/ou a causa subjacente dos referidos sintomas, reduzir a frequência ou probabilidade dos sintomas e/ou sua causa subjacente, retardar, prevenir e/ou retardar os cânceres de progressão ou distúrbios proliferativos benignos e melhorar ou remediar os danos causados, direta ou indiretamente, pelos cânceres ou distúrbios.

[0031] Tal como aqui utilizado, a frase "dose terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de uma composição compreendendo lopinavir e ritonavir, como aqui descrito, eficaz para atingir um determinado resultado biológico ou terapêutico, tal como, mas não limitado a, resultados biológicos ou terapêuticos divulgados, descrito ou exemplificado aqui. A dose terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com fatores como o estado de doença, idade, sexo e peso do indivíduo, e a capacidade da composição de causar uma resposta desejada em um sujeito. Tais resultados incluem, mas não estão limitados a redução, remissão e/ou regressão da doença benigna ou maligna ou prevenção do desenvolvimento da doença benigna ou maligna, conforme determinado por qualquer meio adequado na técnica.

[0032] Conforme usado neste documento, "sujeito" inclui um vertebrado, mamífero, animal doméstico ou preferencialmente um ser humano.

[0033] O "veículo farmaceuticamente aceitável" pode ser qualquer veículo fisiológico conhecido por aqueles versados na técnica, útil na formulação de composições farmacêuticas.

O veículo é mais apropriadamente adequado para distribuição dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (APIs) a um tecido alvo por aplicação tópica.

[0034] Tal como aqui utilizado, "óvulo" refere-se a um creme ou gel contendo supositório sólido ou semissólido configurado para inserção na vagina.

[0035] São divulgadas aqui composições compreendendo lopinavir e ritonavir para uso como um medicamento no tratamento de câncer cervical ou distúrbios proliferativos benignos do colo do útero (por exemplo, verrugas) ou na prevenção do desenvolvimento de câncer cervical.

[0036] Lopinavir (CAS # 192725-17-0) é um inibidor de protease quimicamente designado como [1S- [1R * (R *), 3R *, 4R *]] - N- [4 - [(2,6-dimetilfenoxi0acetil] amino] -3-hidroxi-5-fenil-1- (fenilmetil) pentil] tetra-hidro-alfa- (1-metiletil) -2-oxo-1 (2H) -pirimidinaacetamida. Tem a fórmula molecular $C_{37}H_{48}N_4O_5$ e um peso molecular de 628,80.

[0037] Ritonavir (CAS # 155214-67-5) é um inibidor de protease quimicamente designado como 10-Hidroxi-2-metil-5- (1-metiletil) -1- [2- (1-metiletil) -4-tiazolil] -3 , Ácido 6-dioxo-8, 11bis (fenilmetil) -2,4,7,12-tetraazatridecan-13-óico, éster 5-tiazolilmetílico, [5S- (5R *, 8R *, 10R8,11R *)]. Ele tem a fórmula molecular $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ e um peso molecular de 720,95.

[0038] Surpreendentemente, em vista da técnica anterior, os inventores descobriram que as razões molares de lopinavir:ritonavir para o tratamento ou prevenção do desenvolvimento de câncer cervical ou distúrbios proliferativos benignos do colo do útero ou para a prevenção do desenvolvimento de tais cânceres ou de tais distúrbios deve estar na faixa de razão molar de 10:1 - 18:1. O intervalo pode

ser de 10,5:1 - 18:1. De preferência, a faixa é 11,5:1-17:1, mais preferencialmente 11,5:1 - 16,0:1 e ainda mais preferencialmente 11,5:1 - 15:1 A faixa pode ser uma razão molar de cerca de 11,75:1; cerca de 12:1; cerca de 12,5:1; cerca de 13:1; cerca de 13,5:1; cerca de 13,75:1; cerca de 14:0:1; ou cerca de 14:5:1. Numa modalidade preferida, a razão molar de lopinavir:ritonavir é de cerca de 12:1. Em outra modalidade preferida, a razão molar de lopinavir:ritonavir é de cerca de 13,8:1.

[0039] Em uma modalidade preferida, a razão molar de lopinavir:ritonavir está entre 11:1 e 16:1, mais preferencialmente entre 11:1 e 13:5 e mais preferencialmente entre 11:1 e 12,5:1. As razões molares mais preferidas são 11:1, 11,5:1 e 12:1.

[0040] Será apreciado que o lopinavir tem um peso molecular de 628,8 daltons e o ritonavir tem um peso molecular de 720,95 daltons. Consequentemente, as razões molares e as razões p/p não serão as mesmas e um fator de 0,872 deve ser aplicado ao converter as razões molares para p/p. Consequentemente, os inventores descobriram que as razões p/p de lopinavir:ritonavir para o tratamento ou prevenção do desenvolvimento de câncer cervical ou distúrbios proliferativos benignos do colo do útero ou para a prevenção do desenvolvimento de tais cânceres ou tais distúrbios podem estar na razão de peso intervalo 9:1 - 18:1 ou 9:1 - 16:1. Por exemplo, o intervalo pode ser 9,5:1 - 16:1 ou 10,0:1 - 16:1. De preferência, o intervalo é de 10,0:1 - 15,0:1, mais preferencialmente 10,25:1 - 14,5:1 e mais preferencialmente 10,5:1 - 13,0:1. A faixa pode ser uma razão p/p de cerca de 10,25:1; cerca de 10,5:1; cerca de 10,75:1; cerca de 11:1; cerca de 11,25:1; cerca de 11,5:1; cerca de 11,75:1; cerca de

12,0:1; cerca de 12,25:1; cerca de 12,5:1; cerca de 12,75; cerca de 13,0:1; cerca de 13,25:1; cerca de 13,5:1; cerca de 13,75:1; cerca de 14,0:1 ou cerca de 14:25:1. Numa modalidade preferida, a proporção p/p de lopinavir:ritonavir é de cerca de 10,5:1. Numa modalidade mais preferida, a proporção p/p de lopinavir:ritonavir é de cerca de 12:1.

[0041] As composições de acordo com o primeiro aspecto da invenção são úteis no tratamento de câncer cervical e particularmente úteis para prevenir o desenvolvimento de tais cânceres. Consequentemente, indivíduos normais (isto é, indivíduos sem câncer detectável), indivíduos com células pré-malignas ou indivíduos particularmente propensos ao câncer podem ser tratados por administração tópica de composições de acordo com a invenção com vista a prevenir o desenvolvimento de câncer cervical.

[0042] A invenção é aplicável particularmente, mas de forma alguma exclusivamente, a condições pré-cancerosas do colo do útero e cânceres cervicais causados por vírus oncogênicos, por exemplo formas de vírus do papiloma humano (HPVs) de alto risco ou mesmo de baixo risco.

[0043] De acordo com uma modalidade preferida da invenção, as composições podem ser administradas para tratar e, particularmente, prevenir o desenvolvimento de câncer cervical. É mais preferido que os inibidores sejam usados para tratar ou prevenir o desenvolvimento de câncer cervical causado por HPV (particularmente tipos de HPV de alto risco, como HPV16 ou HPV 18).

[0044] Nas nações desenvolvidas que têm programas de rastreamento cervical, o teste de HPV e a citologia cervical estão atualmente em um estado de mudança. No momento, o esfregaço cervical (ou teste de Papanicolau) é geralmente

realizado antes do teste de HPV com procedimentos a seguir dependendo dos resultados obtidos. No entanto, dependendo da localização geográfica, o teste de HPV pode ser aplicado primeiro. A Tabela 1 mostra um protocolo de gerenciamento recomendado típico com base nos resultados combinados dos testes de HPV e Papanicolau.

[0045] Tabela 1:Tratamento recomendado de testes combinados de HPV e Papanicolau

Teste HPV	**Teste Papanicolau**	**Administração**
Negativo	Negativo	Repetir o teste em 5 anos
Qualquer um	Negativo	Repetir o teste em 3 anos
Negativo	ASCUS	Repetir o teste em 3 anos
Negativo	LSIL	Repetir o teste em 6 a 12 meses
Não realizado	ASCUS	Repetir o teste em 6 a 12 meses
Positivo	Negativo	Repetir o teste em 6 a 12 meses
Não realizado	LSIL	Colposcopia Imediata
Positivo	LSIL	Colposcopia Imediata
Qualquer um	ASCH	Colposcopia Imediata
Positivo	ASCUS	Colposcopia Imediata
Qualquer um	HSIL	Colposcopia Imediata
Qualquer um	SCC	Colposcopia Imediata
Qualquer um	AGC	Colposcopia Imediata

[0046] Tabela 1 Siglas:Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS); Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); Células escamosas atípicas - não pode excluir HSIL (ASCH); Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); Carcinoma de células escamosas (SCC); Células

glandulares anormais (AGC). Retirado de Schiffman, M., Solomon, D., Clinical Practice. Rastreamento de câncer cervical com papilomavírus humano e cotesting citológico. *N Engl J Med*. 2013, 369 (24):2324-31.

[0047] Os resultados patológicos obtidos nas biópsias feitas na colposcopia são descritos como:Neoplasia intraepitelial cervical 1 (CIN1); Neoplasia intraepitelial cervical 2 (CIN2); Neoplasia intraepitelial cervical 3 (CIN3); Carcinoma in situ (CIS); Carcinoma Cervical Invasivo (CCI). HPV negativo CIN1 é clinicamente equivalente ao LSIL e atualmente é um novo exame em 6-12 meses (observar e esperar).

[0048] Este protocolo de gerenciamento recomendado representa a melhor prática clínica atual para testar mulheres com idade maior que 25 anos. Pode-se observar que a colposcopia imediata é recomendada para qualquer mulher com citologia LSIL ou superior (HSIL etc.) na ausência de um teste de HPV. Mulheres com LSIL que mostram ser HPV negativas são submetidas a nova avaliação em 6-12 meses.

[0049] Uma modalidade preferida para o uso de composições de acordo com o primeiro aspecto da invenção é entre o momento do diagnóstico inicial com doença positiva para HPV (ASCUS, LSIL, ASCH, HSIL) até a colposcopia, que geralmente leva aproximadamente 2 semanas ou mais, dependendo do tempo de espera. Com base no que é observado na colposcopia, a decisão é, então, feita para tratar com cirurgia nesta visita (ver e tratar) ou fazer biópsias para patologia que requer uma nova visita de colposcopia aproximadamente um mês depois. Claramente, se as visitas de colposcopia forem cronometradas apropriadamente, pode ser vantajoso que o tratamento, de acordo com a invenção, elimine a necessidade de cirurgia.

[0050] As composições de acordo com a invenção não são apenas úteis para o tratamento de cânceres reais, mas também são surpreendentemente úteis para prevenir o desenvolvimento de câncer, particularmente em pacientes que podem apresentar qualquer uma das lesões pré-cancerosas previamente descritas em pacientes HPV-positivos. Consequentemente, as composições que compreendem lopinavir e ritonavir podem ser utilizadas com vantagem como profilático.

[0051] As composições podem ser dadas a indivíduos com uma disposição genética para desenvolver carcinomas cervicais ou mesmo aqueles que enfrentam risco ambiental (por exemplo, pessoas expostas a carcinógenos). Em uma modalidade preferida, as composições podem ser administradas a mulheres que estão em risco de desenvolver câncer cervical. Essas mulheres podem incluir aquelas que foram diagnosticadas como tendo uma infecção por HPV de alto risco (por exemplo, HPV16 ou HPV18) do trato urinogenital (e particularmente do colo do útero). No momento do diagnóstico, pode não haver nenhuma evidência clínica de que essas mulheres tenham um carcinoma cervical ou mesmo células pré-cancerosas do colo do útero, mas acredita-se que mulheres com essas infecções correm o risco de desenvolver câncer cervical. As composições podem ser aplicadas topicamente ao colo do útero de mulheres com infecção viral do colo do útero com o objetivo de tratar a infecção viral e, assim, prevenir o desenvolvimento de câncer em uma data futura.

[0052] As composições podem ser usadas para prevenir ou tratar o câncer como uma monoterapia (ou seja, uso dos dois inibidores sozinhos) ou em combinação com outros compostos ou tratamentos usados na terapia do câncer (por exemplo, agentes quimioterápicos, radioterapia).

[0053] É mais preferido que as composições sejam usadas para tratar humanos (isto é, mulheres com ou em risco de desenvolver câncer cervical). No entanto, será apreciado que as composições também podem ter algum uso veterinário.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0054] As composições de acordo com a invenção são formuladas como um medicamento que é adequado para aplicação tópica e, em particular, como um medicamento formulado para administração intravaginal e aplicação tópica no colo do útero.

[0055] As formulações adequadas incluem, mas não estão limitadas a um gel, creme, pasta, unguento, loção, óvulo, cápsula mole, supositório, pessário ou qualquer combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como um gel. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como um creme. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como uma pasta. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como uma pomada. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como uma loção. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como um óvulo. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como uma cápsula mole. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como um supositório. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como um pessário. Em alguns aspectos, a composição farmacêutica pode ser formulada como qualquer combinação das formulações acima.

[0056] Em modalidades preferidas, a composição é formulada de modo que seja adequada para administração tópica de APIs ao colo do útero (por exemplo, como uma pomada, gel, pasta, creme, cápsula mole ou pessário) para prevenir o desenvolvimento de,

ou tratar, cervical câncer (por exemplo, causado por tipos de HPV de alto risco, como HPV16 ou HPV18).

[0057] Quando usadas para tratar (ou prevenir o desenvolvimento) câncer cervical, as composições podem ser formuladas como géis, pastas, cremes ou pomadas que podem ser aplicados diretamente no colo do útero por técnicas conhecidas na técnica. Alternativamente, as composições podem ser formuladas como um supositório vaginal (ou incorporadas em um pessário) de acordo com técnicas conhecidas na técnica.

[0058] Em outros aspectos, os medicamentos podem estar na forma de um óvulo. O óvulo pode compreender um creme ou gel localizado dentro de um revestimento, o revestimento configurado para derreter e liberar o creme ou gel após ser administrado por via intravaginal. Alternativamente, o óvulo pode consistir em um creme ou gel que é configurado para derreter ao ser administrado por via intravaginal.

[0059] Em uma modalidade, o veículo farmaceuticamente aceitável pode ser um líquido e a composição pode ser uma solução. Em outra modalidade, o veículo pode ser um gel e a composição pode ser um supositório ou pessário. Em uma outra modalidade, o veículo pode ser uma emulsão (ou outra base farmaceuticamente aceitável) e a composição pode ser um creme ou pasta. Em uma outra modalidade, o veículo pode ser liso e oleoso e a composição pode ser uma pomada.

[0060] As composições preferidas para uso de acordo com a invenção são formuladas para uso como pomadas vaginais compreendendo lopinavir e ritonavir nas razões de peso definidas para composições de acordo com o primeiro aspecto da invenção.

[0061] Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e

composições pressurizadas. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmaceuticamente aceitável, como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmaceuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, tais como solubilizantes, emulsionantes, tampões, conservantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmorreguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos incluem água (contendo parcialmente aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, de preferência solução de carboximetilcelulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monohídricos e álcoois polihídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e amendoim óleo). O veículo também pode ser um éster oleoso, como oleato de etila e miristato de isopropila. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmaceuticamente aceitável.

[0062] A composição farmacêutica pode ser um supositório vaginal. Os veículos convencionais, revestimentos e outros constituintes de supositórios vaginais podem ser escolhidos por um especialista na técnica para formar um supositório que é caracterizado pelo fato de compreender quantidades terapeuticamente eficazes de lopinavir e ritonavir. Em uma modalidade, supositórios vaginais tipicamente podem usar polietilenoglicol como um veículo principal para lopinavir e ritonavir. O equilíbrio do veículo pode ser feito de, por exemplo, ácido oleico, PEG 35, óleo de rícino, água purificada, gelatina, poliol especial de sorbitol ou qualquer combinação dos mesmos. Lopinavir e ritonavir são virtualmente insolúveis

em água e é preferido que tais bases orgânicas (ou seus equivalentes) sejam formuladas em tais supositórios vaginais.

[0063] As composições farmacêuticas preferidas são unguentos e compreendem os veículos mais adequados para a preparação de unguentos. Alguns desses formatos têm água presente na composição. No entanto, as composições tópicas que contêm água nem sempre são ideais para uso com um ingrediente farmacêutico ativo (API) que é propenso a degradação por hidrólise, porque isso pode resultar em uma vida útil curta do produto farmacêutico e/ou a necessidade de armazenar a composição em certas condições, a fim de minimizar a degradação do API ativo. Lopinavir e ritonavir são exemplos de APIs que podem ser sujeitos à degradação. Portanto, as composições preferidas são composições anidras compreendendo veículos não aquosos. Esses veículos são tipicamente composições oleosas suaves e tipicamente contêm uma proporção significativa (p/p) de óleos ou gorduras farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, ácido oleico). Esses veículos podem conter outros aditivos farmacêuticos adequados, tais como solubilizantes, emulsionantes, tampões, conservantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmorreguladores.

[0064] Será apreciado que a quantidade de lopinavir e ritonavir nas composições de acordo com a invenção dependerá dos componentes exatos e em particular do veículo para a composição.

[0065] Apenas a título de exemplo, as quantidades adequadas de lopinavir em uma pomada (por exemplo, as composições anidras e outras composições preferidas descritas abaixo) podem ser de cerca de 0,1 - 30% p/p. Em algumas modalidades, a quantidade de lopinavir na composição pode ser de cerca de 1,0 a 25% p/p.

Em algumas modalidades, a quantidade de lopinavir na composição pode ser de 2,0 - 20% p/p. Por exemplo, a pomada pode compreender cerca de 5%, 6%, 10% ou 12% (p/p) de lopinavir.

[0066] As quantidades adequadas de ritonavir em tais composições podem ser de cerca de 0,01 - 3% p/p. Em algumas modalidades, a quantidade de ritonavir na composição pode ser de cerca de 0,1 - 2,5% p/p. Em algumas modalidades, a quantidade de ritonavir na composição pode ser de 0,15 a 1,5% p/p. Por exemplo, uma pomada pode compreender cerca de 0,4775%, 0,5%, 0,625%, 0,955%, 1% ou 1,25% (p/p) de ritonavir.

[0067] Uma composição preferida pode compreender cerca de 8 a cerca de 14% em peso de lopinavir e cerca de 0,75 a cerca de 1,4% em peso de ritonavir. Por exemplo, a composição pode compreender em peso 10% de lopinavir e 0,955% ritonavir ou a composição pode compreender em peso 12% de lopinavir e 1% de ritonavir.

[0068] Outra composição preferida pode compreender cerca de 4 a cerca de 7% em peso de lopinavir e cerca de 0,375 a cerca de 0,75% em peso de ritonavir. Por exemplo, a composição pode compreender em peso 5% de lopinavir e 0,4775% de ritonavir ou a composição pode compreender em peso 6% em peso de lopinavir e 0,5% de ritonavir.

COMPOSIÇÕES ANIDROSAS PREFERIDAS

[0069] As composições preferidas para uso de acordo com a invenção são composições anidras para aplicação tópica que compreendem:

[0070] a. lopinavir e ritonavir em uma proporção de peso entre 9:1 e 18:1; e

[0071] b. um agente mucoadesivo hidrofílico;

[0072] em que após administração tópica da composição anidra a um local de aplicação, a composição anidra se transforma em uma composição mucoadesiva.

[0073] Vantajosamente, após administração tópica da composição anidra a um local de aplicação (tal como a membrana mucosa do colo do útero), a composição anidra se transforma em uma composição mucoadesiva. Esta transformação *in situ* da composição anidra em uma composição mucoadesiva resulta na composição mucoadesiva com comportamento reológico diferente, como um aumento na viscosidade e/ou um aumento na adesividade e/ou aumento na aderência em comparação com o composição anidra.

[0074] De preferência, a proporção em peso de Lopinavir:ritonavir está entre 10:5:1 e 13,5:1 e mais preferencialmente cerca de 12,0:1 (p/p).

[0075] O agente mucoadesivo hidrofílico pode ser um polímero não iônico ou um polímero iônico. Em uma modalidade, o polímero não iônico é um éter de celulose. Em uma modalidade, o éter de celulose é selecionado a partir de metilcelulose, etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose.

[0076] Numa modalidade preferida, o agente mucoadesivo hidrofílico é hidroxipropilmetilcelulose. Em uma modalidade, a hidroxipropilmetilcelulose tem um grau de substituição metoxi de entre 19 e 24% em peso e um grau de substituição de hidroxipropil entre 4 e 12% em peso.

[0077] Em outra modalidade, o polímero iônico é poliacrilato de sódio.

[0078] Opcionalmente, excipientes adicionais podem ser incluídos na composição anidra.

[0079] Em uma modalidade, a composição anidra compreende ainda um espessante. Um espessante é um excipiente que, quando

adicionado a uma mistura, aumenta a viscosidade da mistura e confere à composição anidra maior estabilidade física e/ou controle durante a entrega do ingrediente farmacêutico ativo ao local de aplicação. Em uma modalidade, o espessante é selecionado de mono diglicerídeo, cera de ceresina e óleo vegetal hidrogenado, ou uma combinação dos mesmos.

[0080] Em uma modalidade, a composição anidra compreende ainda um agente de reforço. O agente de endurecimento é um excipiente usado para endurecer a composição de modo que a composição seja um semi-sólido à temperatura ambiente. Convenientemente, o agente de endurecimento é um ácido graxo livre saturado, tal como um ácido graxo livre saturado C10-C38, tal como um ácido graxo livre saturado C16-C22. Um ácido graxo livre saturado é um ácido graxo livre (isto é, o ácido graxo não está ligado a outra molécula, como o glicerol) em que não há ligações duplas entre os átomos de carbono no ácido graxo. Em uma modalidade, o agente de reforço é selecionado a partir de ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margarico, ácido esteárico, ácido não adecílico, ácido araquídico, ácido heneicosílico, ácido beênico, ácido tricosílico, ácido lignocérico, ácido pentacosílico, ácido cerótico, ácido heptacosílico, ácido montânico, ácido não acosílico, ácido melísico, ácido henatriacontílico, ácido lacceróico, ácido psílico, ácido gédico, ácido ceroplástico, ácido hexatriacontílico, ácido heptatriacontanóico e ácido octatriacontanóico. O agente de endurecimento é preferencialmente ácido esteárico.

[0081] Em uma modalidade, do ácido graxo saturado total (ácido graxo de forma ligada e livre) presente na composição, pelo menos 90% em peso, tal como pelo menos 95% em peso, tal

como pelo menos 98% em peso, tal como em pelo menos 99% em peso, ou tal como pelo menos 99,5% em peso, está na forma livre, isto é, não esterificado ou ligado a outros componentes como o glicerol. O especialista estaria ciente dos métodos usados para determinar o teor de ácidos graxos livres em relação ao teor de ácidos graxos totais. Por exemplo, o teor de ácido graxo livre pode ser medido pela reação do ácido graxo livre com um composto cromógeno, alterando assim a frequência com que o composto cromógeno absorve radiação eletromagnética. Assim, a concentração do composto cromógeno reagido pode ser determinada monitorando o composto cromógeno usando um comprimento de onda adequado que por sua vez pode ser usado para determinar o teor de ácido graxo livre na amostra.

[0082] Em uma modalidade, o ácido graxo livre saturado não está na forma de um triglicerídeo ou polissorbato.

[0083] Em uma modalidade, a composição anidra compreende ainda um solvente para lopinavir e ritonavir.

[0084] Em uma modalidade, o solvente é selecionado a partir de um ácido graxo livre insaturado, óleo de rícino PEG, éter monoetílico de dietilenoglicol, propilenoglicol, polietilenoglicol e um triglicerídeo de cadeia média. Os ácidos graxos são geralmente derivados de triglicerídeos ou fosfolipídeos. O glicerol tem três grupos funcionais hidroxila, que podem ser esterificados com um, dois ou três ácidos graxos para formar mono-, di- ou triglicerídeos, respectivamente. As moléculas de fosfolipídios consistem em duas "caudas" de ácidos graxos hidrofóbicos e uma "cabeça" hidrofílica que consiste em um grupo fosfato. Esses dois componentes são unidos por uma molécula de glicerol. Tanto os triglicerídeos quanto os fosfolipídios compreendem ácidos graxos em um estado ligado. Por outro lado, os ácidos graxos

livres são ácidos graxos que não estão ligados, ou seja, não são esterificados. Um ácido graxo livre insaturado é um ácido graxo livre em que há pelo menos uma ligação dupla entre os átomos de carbono no ácido graxo. Em uma modalidade, o solvente é um ácido graxo livre insaturado.

[0085] Em uma modalidade, o ácido graxo livre insaturado é selecionado a partir de ácido oleico, ácido linoléico, ácido alfa-linoléico, ácido palmitoléico, ácido gondóico e ácido ricinoléico.

[0086] Em uma modalidade, o ácido graxo livre insaturado é o ácido oleico.

[0087] Em uma modalidade, do ácido graxo insaturado total (ácido graxo insaturado de forma ligada e livre) presente na composição, pelo menos 90% em peso, tal como pelo menos 95% em peso, tal como pelo menos 98% em peso, tal como pelo menos 99% em peso, ou tal como pelo menos 99,5% em peso, está na forma livre, isto é, não esterificado ou ligado a outros componentes como glicerol. O especialista estaria ciente dos métodos usados para determinar o teor de ácidos graxos livres em relação ao teor de ácidos graxos totais. Por exemplo, o teor de ácido graxo livre pode ser medido pela reação do ácido graxo livre com um composto cromógeno, alterando assim a frequência com que o composto cromógeno absorve radiação eletromagnética. Assim, a concentração do composto cromógeno reagido pode ser determinada monitorando o composto cromógeno usando um comprimento de onda adequado que por sua vez pode ser usado para determinar o teor de ácido graxo livre na amostra.

[0088] Deve ser entendido que os produtos de ácidos graxos livres que estão comercialmente disponíveis podem conter pequenas quantidades de outros ácidos graxos livres. Por exemplo, o ácido oleico contém tipicamente 7-12% de ácidos

graxos livres saturados, como o ácido esteárico e palmítico, juntamente com outros ácidos graxos livres insaturados, como o ácido linoléico (*Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition*, veja entrada para o ácido oleico). Os termos ácido graxo livre saturado ou ácido graxo livre insaturado devem ser entendidos como significando o ácido graxo livre saturado ou o ácido graxo livre insaturado são de grau Farmacopeia, tal como a Farmacopeia dos EUA e/ou a Farmacopeia Britânica, e que o ácido graxo livre saturado ácidos graxos ou ácidos graxos livres insaturados podem conter pequenas quantidades de outros ácidos graxos livres.

[0089] Em uma modalidade, o ácido graxo livre insaturado não está na forma de um triglicerídeo ou polissorbato.

[0090] O ácido graxo total (ácidos graxos insaturados e saturados na forma ligada e livre) presente dentro da composição pode ser pelo menos 90% em peso, tal como pelo menos 95% em peso, tal como pelo menos 98% em peso, tal como pelo menos pelo menos 99% em peso, ou tal como pelo menos 99,5% em peso, na forma livre, isto é, não esterificado ou ligado a outros componentes como glicerol.

[0091] Em uma modalidade, a composição anidra compreende ainda ácido oleico e ácido esteárico.

[0092] Em uma modalidade, a composição anidra compreende ainda ácido oleico, ácido esteárico, monodiglicerídeo, cera de ceresina e óleo vegetal hidrogenado

[0093] Em uma modalidade, é fornecida uma composição anidra para aplicação tópica que compreende:

a. ritonavir;

b. lopinavir;

c. hidroxipropilmetilcelulose;

d. ácido oleico;

e. ácido esteárico; e

f. hidroxitolueno butilado.

[0094] Em uma modalidade, a composição anidra compreende:

a. cerca de 1,2 a cerca de 1,4% em peso de ritonavir;

b. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de lopinavir;

c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;

d. cerca de 55 a cerca de 65% em peso de ácido oleico;

e. cerca de 28 a cerca de 32% em peso de ácido esteárico; e

f. cerca de 00,5 a cerca de 0,5% em peso de hidroxitolueno butilado;

- em que todas as% são em peso com base no peso total da composição.

[0095] Em outra modalidade, a composição anidra compreende:

a. cerca de 0,5 a cerca de 0,7% em peso de ritonavir;

b. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de lopinavir;

c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;

d. cerca de 55 a cerca de 65% em peso de ácido oleico;

e. cerca de 28 a cerca de 32% em peso de ácido esteárico; e

f. cerca de 0,05 a cerca de 0,5% em peso de hidroxitolueno butilado;

- em que todas as % são em peso com base no peso total da composição.

[0096] Uma composição anidra preferida compreende:

a. ritonavir;

b. lopinavir;

c. hidroxipropilmetilcelulose;

d. ácido oleico;

e. ácido esteárico;

f. hidroxitolueno butilado;

g. mono diglicerídeos;
h. ceresina;
i. óleo vegetal hidrogenado;
j. estearato de polioxil 100; e
k. monooleato de glicerol;

[0097] Em uma modalidade, a composição anidra compreende:
a. cerca de 0,9 a cerca de 1,1% em peso de ritonavir;
b. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de lopinavir;
c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;
d. cerca de 55 a cerca de 65% em peso de ácido oleico;
e. cerca de 4 a cerca de 5% de ácido esteárico;
f. cerca de 0,1 a cerca de 0,3% em peso de hidroxitolueno butilado;
g. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de mono diglicerídeos;
h. cerca de 5 a cerca de 7% em peso de cera de ceresina;
i. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de óleo vegetal hidrogenado;
j. cerca de 1 a cerca de 3% em peso de estearato de polioxil 100; e
k. cerca de 2 a cerca de 4% em peso de monooleato de glicerol;

[0098] em que todos as % são em peso com base no peso total da composição.

[0099] Em uma modalidade, a composição anidra compreende:
a. cerca de 0,9 a cerca de 1,1% em peso de ritonavir;
b. cerca de 11 a cerca de 13% em peso de lopinavir;
c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;
d. cerca de 50 a cerca de 60% em peso de ácido oleico;
e. cerca de 4 a cerca de 5% de ácido esteárico;

f. cerca de 0,1 a cerca de 0,3% em peso de hidroxitolueno butilado;
g. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de mono diglicerídeos;
h. cerca de 5 a cerca de 7% em peso de cera de ceresina;
i. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de óleo vegetal hidrogenado;
j. cerca de 1 a cerca de 3% em peso de estearato de polioxil 100; e
k. cerca de 2 a cerca de 4% em peso de monooleato de glicerol;
- em que todas as% são em peso com base no peso total da composição.

[00100] Em uma modalidade, a composição anidra compreende:
a. cerca de 0,4 a cerca de 0,6% em peso de ritonavir;
b. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de lopinavir;
c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;
d. cerca de 55 a cerca de 65% em peso de ácido oleico;
e. cerca de 4 a cerca de 5% de ácido esteárico;
f. cerca de 0,1 a cerca de 0,3% em peso de hidroxitolueno butilado;
g. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de mono diglicerídeos;
h. cerca de 5 a cerca de 7% em peso de cera de ceresina;
i. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de óleo vegetal hidrogenado;
j. cerca de 1 a cerca de 3% em peso de estearato de polioxil 100; e
k. cerca de 2 a cerca de 4% em peso de monooleato de glicerol;
- em que todas as% são em peso com base no peso total da composição.

[00101] Em uma modalidade, a composição anidra compreende:
a. cerca de 0,4 a cerca de 0,6% em peso de ritonavir;

b. cerca de 5 a cerca de 7% em peso de lopinavir;
c. cerca de 0,5 a cerca de 1,5% em peso de hidroxipropilmetilcelulose;
d. cerca de 55 a cerca de 65% em peso de ácido oleico;
e. cerca de 4 a cerca de 5% de ácido esteárico;
f. cerca de 0,1 a cerca de 0,3% em peso de hidroxitolueno butilado;
g. cerca de 4 a cerca de 6% em peso de mono diglicerídeos;
h. cerca de 5 a cerca de 7% em peso de cera de ceresina;
i. cerca de 9 a cerca de 11% em peso de óleo vegetal hidrogenado;
j. cerca de 1 a cerca de 3% em peso de estearato de polioxil 100; e
k. cerca de 2 a cerca de 4% em peso de monooleato de glicerol;
- em que todas as % são em peso com base no peso total da composição.

OUTRAS COMPOSIÇÕES PREFERIDAS

[00102] Outra composição preferida para uso de acordo com a invenção é uma composição farmacêutica que compreende:
a. um ácido graxo livre insaturado;
b. um agente de endurecimento; e
c. lopinavir e ritonavir em uma proporção de peso entre 10:1 e 18:1;
- em que o ácido graxo livre insaturado está presente a um nível de pelo menos 20% em peso do peso total da composição farmacêutica e em que a composição farmacêutica é um semissólido à temperatura ambiente.

[00103] De preferência, a proporção em peso de Lopinavir:ritonavir está entre 10:5:1 e 13,5:1 e mais preferencialmente cerca de 12,0:1 (p/p).

[00104] As composições convencionais empregam óleos vegetais e/ou polissorbatos como agentes para engrossar a composição. Foi vantajosamente estabelecido que um ácido graxo livre insaturado e um agente de endurecimento podem ser usados para preparar uma composição farmacêutica que é um semissólido à temperatura ambiente que pode estar presente em um estado de material estacionário até que um estresse externo seja aplicado, resultando em fluxo do material. Tal estresse externo pode ser a aplicação da composição a um tecido alvo (isto é, o colo do útero) e os inventores descobriram que tais composições são particularmente eficazes para distribuir lopinavir e ritonavir ao tecido alvo.

[00105] Vantajosamente, a composição farmacêutica compreende apenas gorduras na forma de ácidos graxos livres (ácido graxo livre insaturado e/ou ácido graxo livre saturado), por exemplo, todos os ácidos graxos presentes na composição estão na forma de um ácido graxo livre. Isto permite que a composição farmacêutica seja fabricada à temperatura ambiente, o que é vantajoso quando o pelo menos um produto farmacêutico ativo é propenso a degradação e em que a taxa e/ou extensão da degradação é aumentada quando o ingrediente farmacêutico ativo é exposto ao calor.

[00106] O ácido graxo livre insaturado pode ser como descrito acima para composições anidras e é preferencialmente ácido oleico.

[00107] O agente de endurecimento pode ser como descrito acima para composições anidras e é preferencialmente ácido esteárico.

[00108] Essas composições farmacêuticas podem incluir opcionalmente um agente mucoadesivo e outros excipientes como descrito acima para composições anidras.

[00109] As composições farmacêuticas preferidas são divulgadas no Exemplo 7 e nas Tabelas 2-5 e fabricadas como divulgado no Exemplo 7 ou Exemplo 10.1.

DOSAGEM

[00110] Será apreciado que a quantidade de lopinavir e ritonavir necessária é determinada pela atividade biológica e biodisponibilidade, que por sua vez depende, em parte, do modo preciso de administração, das propriedades físico-químicas da composição empregada e se as composições estão sendo usadas como monoterapia ou em terapia combinada com outros medicamentos orais ou tópicos. Na verdade, também é possível que o pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo possa ser aplicado topicamente além da dosagem oral dos mesmos compostos ou outro(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) ativo(s). A frequência de administração também será influenciada pelos fatores acima mencionados e, particularmente, a meia-vida dos ingredientes farmacêuticos ativos no sujeito a ser tratado.

[00111] As doses diárias podem ser dadas como uma administração única (por exemplo, como uma pomada, cápsula mole, supositório vaginal, óvulo ou pessário). De preferência, as composições são administradas uma vez por dia e de preferência à noite antes de ir dormir. Alternativamente, a administração pode ser duas ou mais vezes ao dia. Como exemplo, as composições podem ser administradas topicamente pelo menos uma vez ao dia, tal como uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

[00112] As dosagens ideais a serem administradas podem ser determinadas por aqueles versados na técnica e irão variar com a força da preparação, o modo de administração e o avanço da condição da doença. Fatores adicionais, dependendo do sujeito específico a ser tratado, resultarão na necessidade de ajustar

as dosagens, incluindo, por exemplo, idade do sujeito, peso, dieta e tempo de administração.

[00113] As quantidades adequadas de lopinavir a serem administradas são uma dose diária de entre cerca de 0,1 mg a cerca de 10,0 g. Em algumas modalidades, a dose diária de lopinavir pode ser de cerca de 10 mg a cerca de 5,0 g. Em algumas modalidades, a dose diária de lopinavir pode ser de cerca de 25 mg a cerca de 1,0 g. Convenientemente, a dose diária de lopinavir pode estar entre 25 mg e 500 mg (por exemplo, cerca de 300 mg ou 150 mg).

[00114] As quantidades adequadas de ritonavir a serem administradas são uma dose diária de cerca de 0,01 mg a cerca de 1,0 g. Em algumas modalidades, a dose diária de ritonavir pode ser de cerca de 1,0 mg a cerca de 250,0 mg. Em algumas modalidades, a dose diária de ritonavir pode ser de cerca de 2,5 mg a cerca de 100 mg. Convenientemente, a dose diária de ritonavir pode estar entre 5 mg e 50 mg (por exemplo, cerca de 25 mg, 28,65 mg, 12,5 mg ou 14,325 mg).

[00115] Em uma modalidade, cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 28,65 mg de ritonavir por dia podem ser administrados ao colo do útero de uma mulher.

[00116] Em outra modalidade, cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 14,325 mg de ritonavir por dia podem ser administrados para tratar o colo uterino de uma mulher.

[00117] Em outra modalidade, cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 25 mg de ritonavir por dia podem ser administrados para tratar o colo uterino de uma mulher.

[00118] Em outra modalidade, cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 12,5 mg de ritonavir por dia podem ser administrados para tratar o colo uterino de uma mulher.

[00119] Será apreciado que a quantidade de uma composição que precisa ser administrada a um sujeito dependerá da concentração de lopinavir e ritonavir na composição e também do tamanho da lesão que precisa ser tratada. A título de exemplo, pomadas preferidas (por exemplo, composição anidra preferida discutida acima) podem ser administradas por uma seringa em volumes suficientes para administrar 0,5-15,0 g, de preferência em volumes suficientes para administrar 1,0-7,5 g da composição.

[00120] Em uma modalidade, cerca de 3,0 g de uma composição podem ser administrados a um sujeito por dia. Essas formas de dosagem podem compreender cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 28,65 mg de ritonavir; ou cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 14,325 mg de ritonavir.

[00121] Em outra modalidade, cerca de 2,5 g de uma composição podem ser administrados a um sujeito por dia. Essas formas de dosagem podem compreender cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 25 mg de ritonavir; ou cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 12,5 mg de ritonavir.

[00122] Numa modalidade preferida, cerca de 3,0 g da pomada divulgada na Tabela 2 ou Tabela 3 são administrados ao colo do útero, por um aplicador de seringa, como uma aplicação uma vez por dia (de preferência à noite antes de se deitar).

[00123] Em uma modalidade mais preferida, cerca de 2,5 g da pomada divulgada na Tabela 4 ou Tabela 5 são administrados ao colo do útero, por um aplicador de seringa, como uma aplicação uma vez por dia (de preferência à noite antes de se deitar).

REGIMES DE TRATAMENTO PREFERIDOS

[00124] O medicamento pode ser administrado a um sujeito enquanto o tratamento for necessário. O período de tempo durante o qual o tratamento será necessário dependerá da

condição exata a ser tratada ou evitada e de sua gravidade. Um especialista compreenderá que o tratamento deve ser mantido em vista de uma série de fatores que incluirão qualquer requisito para erradicar qualquer vírus oncogênico (por exemplo, HPV); para reduzir ou erradicar células com um fenótipo pré-canceroso ou canceroso; ou para reduzir ou erradicar qualquer tumor ou outra lesão (por exemplo, uma verruga).

[00125] Em uma modalidade, um curso de tratamento pode ser de 2 a 4 semanas, 7 a 21 dias ou cerca de 14 dias. Após esse período, o clínico pode avaliar se o curso do tratamento foi bem-sucedido. A decisão pode então ser feita se continuar ou não o tratamento.

[00126] Será apreciado que um médico pode desejar levar em consideração a menstruação ao decidir sobre um regime de tratamento para mulheres com condições relacionadas ao colo do útero. Consequentemente, um regime de tratamento preferido pode durar cerca de 14-21 dias e pode ser administrado entre as menstruações. O médico pode decidir interromper o tratamento tópico do colo do útero durante a menstruação e reiniciar um novo curso de tratamento no próximo ciclo menstrual. A título de exemplo, um regime de tratamento preferido pode ser:(1) 14-21 dias de administração; (2) seguido por 1 a 14 dias sem tratamento (durante os quais pode ocorrer menstruação se tratar o colo do útero); e (3) um ciclo adicional de 14 a 21 dias de tratamento se for considerado clinicamente necessário.

[00127] Numa modalidade preferida, o colo do útero de uma mulher pode ser tratado de modo a receber cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 28,65 mg de ritonavir por dia durante 14 a 21 dias; o tratamento pode então ser interrompido por 1 - 14 dias e uma reavaliação clínica pode ser realizada; então, se necessário, um segundo ciclo de tratamento de cerca de 300 mg

de lopinavir e cerca de 28,65 mg de ritonavir por dia pode ser administrado por mais 14 a 21 dias. Após o segundo ciclo, uma avaliação clínica adicional pode ser feita e uma decisão sobre se os ciclos de tratamento subsequentes são necessários ou não.

[00128] Em outra modalidade preferida, o colo do útero de uma mulher pode ser tratado de modo que ela receba cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 14,325 mg de ritonavir por dia durante 14-21 dias; o tratamento pode então ser interrompido por 1 - 14 dias e uma reavaliação clínica pode ser realizada; então, se necessário, um segundo ciclo de tratamento de cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 14,325 mg de ritonavir por dia pode ser administrado por mais 14 a 21 dias. Após o segundo ciclo, uma avaliação clínica adicional pode ser feita e uma decisão sobre se os ciclos de tratamento subsequentes são necessários ou não.

[00129] Em outra modalidade preferida, o colo do útero de uma mulher pode ser tratado de modo que ela receba cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 25 mg de ritonavir por dia durante 14-21 dias; o tratamento pode então ser interrompido por 1 - 14 dias e uma reavaliação clínica pode ser realizada; então, se necessário, um segundo ciclo de tratamento de cerca de 300 mg de lopinavir e cerca de 25 mg de ritonavir por dia pode ser administrado por mais 14 a 21 dias. Após o segundo ciclo, uma avaliação clínica adicional pode ser feita e uma decisão sobre se os ciclos de tratamento subsequentes são necessários ou não.

[00130] Em outra modalidade preferida, o colo do útero de uma mulher pode ser tratado de modo que ela receba cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 12,5 mg de ritonavir por dia durante 14-21 dias; o tratamento pode então ser interrompido

por 1 - 14 dias e uma reavaliação clínica pode ser realizada; então, se necessário, um segundo ciclo de tratamento de cerca de 150 mg de lopinavir e cerca de 12,5 mg de ritonavir por dia pode ser administrado por mais 14 a 21 dias. Após o segundo ciclo, uma avaliação clínica adicional pode ser feita e uma decisão tomada sobre se os ciclos de tratamento subsequentes são necessários ou não

[00131] Cada um destes regimes pode mais preferencialmente envolver a administração (uma vez por dia) a um sujeito de 0,5-15,0 g de uma pomada de acordo com a invenção, preferencialmente 1,0-7,5 g de uma pomada e mais preferencialmente cerca de 2,5 g ou cerca de 3,0 g do pomada.

[00132] Um regime de tratamento preferido é descrito no Exemplo 8.

TRATAMENTO DA DISPLASIA RELACIONADA AO HPV

[00133] Em modalidades preferidas da invenção, as composições farmacêuticas podem ser utilizadas para tratar mulheres com displasia do colo do útero relacionada com o HPV.

[00134] Conforme usado neste documento, "displasia" abrange lesões pré-invasivas e câncer. As lesões pré-invasivas relacionadas ao HPV incluem lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Os cânceres relacionados ao HPV incluem, por exemplo, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) e câncer cervical invasivo (CCI).

[00135] Os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para tratar displasia relacionada ao HPV. Em alguns aspectos, por exemplo, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para tratar HSIL. Em alguns aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem

ser usados para tratar ASCUS. Em outros aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para tratar LSIL. Em outros aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para tratar CIN. Em ainda outras modalidades, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para tratar CCI. Além disso, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão da displasia relacionada ao HPV. Em alguns aspectos, por exemplo, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão de HSIL. Em alguns aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão de ASCUS. Em outros aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão de LSIL. Em outros aspectos, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão de CIN. Em ainda outras modalidades, os métodos e regimes de tratamento divulgados podem ser usados para inibir a progressão do CCI.

[00136] A composição farmacêutica pode reduzir a gravidade da displasia relacionada ao HPV. A gravidade da displasia relacionada ao HPV pode ser medida e graduada, por exemplo, por mudanças na histologia. Os métodos de realização de histologia em biópsias de lesões relacionadas ao HPV são bem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, por exemplo, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN 3. Em alguns aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN3 a CIN2. Em outros aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN3 a CIN1. Em outros aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN3 para HPV negativo. Em outros aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN2 a CIN1. Em outros

aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN2 para HPV negativo. Em outros aspectos, as composições divulgadas podem reduzir a gravidade de CIN1 para HPV negativo.

[00137] Um sujeito pode ter uma citologia cervical (por exemplo, de um esfregaço de PAP) de HSIL, ASCUS ou LSIL. A administração da composição farmacêutica a tal sujeito pode reduzir a citologia cervical. Em alguns aspectos, a citologia cervical é reduzida de HSIL para uma citologia normal. Em alguns aspectos, a citologia cervical é reduzida de HSIL para ACSUS. Em alguns aspectos, a citologia cervical é reduzida de HSIL para LSIL. Em alguns aspectos, a citologia cervical é reduzida de ACSUS para uma citologia normal. Em alguns aspectos, a citologia cervical é reduzida de LSIL para uma citologia normal.

[00138] Avaliações histológicas para avaliar e/ou graduar a gravidade da displasia relacionada ao HPV e triagem citológica podem ser realizadas em qualquer período de tempo adequado antes, durante e/ou pós-tratamento com as composições divulgadas. Em algumas modalidades, os métodos compreendem ainda o monitoramento pós-tratamento do sujeito. Os prazos adequados para o monitoramento pós-tratamento incluem, mas não estão limitados a, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 16 semanas, 20 semanas, 24 semanas, 28 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 40 semanas, 44 semanas, 48 semanas, ou 52 semanas após o tratamento com as composições farmacêuticas divulgadas. Em alguns aspectos, por exemplo, uma avaliação histológica pode ser realizada na linha de base (antes do tratamento) e 6 meses após o tratamento para avaliar as mudanças no estado de CIN. Em outros aspectos, uma triagem citológica pode ser realizada no início e 6 meses após o tratamento para avaliar as alterações na citologia cervical. Ainda em outros aspectos,

uma avaliação histológica e uma triagem citológica podem ser realizadas no início e 6 meses após o tratamento para avaliar as mudanças no estado de NIC e na citologia cervical, respectivamente.

[00139] A extensão e o grau de uma displasia relacionada ao HPV podem ser reduzidos durante um período de cerca de 4 semanas a cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 46 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 40 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 34 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 28 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 24 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 18 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 4 semanas para cerca de 12 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 6 semanas para cerca de 10 semanas após a administração da referida

composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 8 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 12 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 18 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 24 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 30 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 36 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos cerca de 42 semanas a cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos de cerca de 48 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição.

[00140] Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos em cerca de 4 semanas após a administração das composições de acordo com a invenção. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 5 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos

dentro de cerca de 6 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 7 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 8 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 9 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 10 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos em cerca de 11 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 12 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 16 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 20 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 24 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 28 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 32 semanas após a

administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 36 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 40 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 44 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 48 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, a extensão e o grau histológico da displasia podem ser reduzidos dentro de cerca de 52 semanas após a administração da referida composição.

[00141] O grau de citologia cervical pode ser reduzido de forma semelhante de cerca de 4 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 46 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 40 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 34 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 28 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 24 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia

cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 18 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 4 semanas para cerca de 12 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 6 semanas para cerca de 10 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 8 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 12 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 18 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 24 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 30 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 36 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 42 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical pode ser reduzido de cerca de 48 semanas para cerca de 52 semanas após a administração da referida composição.

[00142] Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 4 semanas após a administração da referida

composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 5 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 6 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 7 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 8 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 9 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 10 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 11 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 12 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 16 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 20 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 24 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 28 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 32 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 36 semanas após a administração da referida composição. Em alguns

aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 40 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 44 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 48 semanas após a administração da referida composição. Em alguns aspectos, o grau de citologia cervical foi reduzido em cerca de 52 semanas após a administração da referida composição.

[00143] A dose terapeuticamente eficaz das composições farmacêuticas divulgadas pode ser administrada durante cerca de 1 semana a cerca de 4 semanas. Após esse período, o clínico pode avaliar se o curso do tratamento foi bem-sucedido. A decisão pode então ser feita se continuar ou não o tratamento.

[00144] Em algumas modalidades, a composição induz apoptose de células infectadas por HPV.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1:Avaliação dos efeitos de razões 8:1-16:1 p/p de lopinavir:ritonavir a uma concentração API total de 20 µM em células endocervicais não transformadas E6/E7 imortalizadas.

[00145] As células endocervicais E6/E7 são uma linha celular não transformada com um fenótipo semelhante ao fenótipo encontrado na displasia cervical relacionada ao HPV. A linha celular, portanto, representa um bom modelo para avaliar o efeito de lopinavir e ritonavir em doenças pré-cancerosas e em estágios iniciais de câncer. Por exemplo, displasias relacionadas ao HPV CIN1 - CIN 3.

1.1 MÉTODOS

1.1.1 Cultura de Células

[00146] As células E6 / E7 foram mantidas por métodos padrão em meio de crescimento RPMI contendo 5% de soro fetal de bezerro (SFB) a 5% de CO_2 e 37°C.

[00147] Os experimentos foram conduzidos em células semeadas de uma cultura inicial confluente T75 para um frasco T25. As células foram cultivadas em frascos T25 durante 6 dias. Os primeiros 3 dias seguiram as condições de cultura padrão, enquanto que nos dias 4-6 as células foram cultivadas em meio de crescimento sem SFB. Este passo sincronizou as células no ciclo de crescimento e os inventores descobriram que este passo melhorou o desempenho dos passos subsequentes do ensaio.

1.1.2 Tratamentos

[00148] Após o sexto dia (1.1.1), a cultura foi continuada por mais 3 dias em meio de crescimento RPMI contendo 5% de SFB e uma concentração API total de 20 µM e com lopinavir e ritonavir presentes nas proporções discutidas na seção de resultados.

1.1.3 Ensaios de fragmentação de DNA em um citômetro de imagem NC3000 (Chemometec Ltd, Noruega).

[00149] Após o último dia de cultura com os APIs, as células foram tripsinizadas, peletizadas e lavadas com PBS usando procedimentos padronizados. As células foram então fixadas em etanol 70% por um mínimo de 4 horas, lavadas em PBS, contadas e então coradas com DAPI de acordo com o procedimento de ensaio de fragmentação de DNA do fabricante (Chemometec Ltd, Noruega).

[00150] As células coradas foram então analisadas usando lâminas de oito câmaras com o NC3000 *Image Cytometer*. Um perfil representativo de ciclo celular/fragmentação de DNA é mostrado na Figura 3 (B). O citômetro distinguiu células de 4 fases do ciclo celular (M1-M4 na Figura 3 (B) que corresponde a Sub G1 (células mortas), G1, S e G2), dependendo da detecção de

coloração de DNA característica em cada célula na amostra testada. Cada ponto de dados nos diagramas de caixa e fio de bigode (whisker) é o produto de quatro desses ensaios que foram analisados quanto à significância estatística com teste de permutação de pares usando o programa R. A porcentagem de células submetidas à fragmentação apoptótica de DNA (Sub G1) versus aquelas que têm DNA 2N intacto (G1) foi calculada e os dados plotados como gráficos de barras para células tratadas com as proporções especificadas de lopinavir:ritonavir.

1.2 RESULTADOS

[00151] A Figura 1 representa os dados apresentados como a porcentagem de células que estão sofrendo fragmentação apoptótica de DNA (Sub G1) versus aquelas que têm DNA 2N intacto (G1) após o tratamento com lopinavir e ritonavir a 8:1, 10:1, 12:1, 14 :1 e 16:1 p/p).

[00152] Os inventores ficaram surpresos ao notar que um pico estatisticamente significativo de atividade apoptótica (correspondendo à morte celular induzida das células E6/E7) foi aparente para uma razão de 12:1 (p/p) dos APIs (ver Figura 1).

[00153] Isto ilustra que lopinavir e ritonavir, em proporções de acordo com a invenção, têm eficácia melhorada para o tratamento de patologias pré-invasivas, e particularmente patologias relacionadas com HOV, do colo do útero (CIN1 - CIN3).

EXEMPLO 2: Avaliação dos efeitos das razões 8:1-14:1 p/p de Lopinavir:Ritonavir a uma concentração API total de 20 µM em células de carcinoma cervical HeLa positivas para HPV18

[00154] O efeito de diferentes proporções de lopinavir e ritonavir foi avaliado em células HeLa. As células HeLa são uma linha celular de carcinoma cervical positiva para HPV18 e

são um bom modelo de doença maligna relacionada ao HPV (por exemplo, câncer cervical invasivo (CCI)).

2.1 MÉTODOS

[00155] Os métodos descritos em 1.1 foram seguidos, exceto: **2.1.1:** As células foram cultivadas em frascos T25 durante 2 dias. O primeiro dia seguiu as condições de cultura padrão, enquanto no segundo as células foram cultivadas em meio de crescimento sem SFB.

2.1.2: A cultura continuou por mais 2 dias em meio de crescimento RPMI contendo 5% de SFB e uma concentração de API total de 20 µM e com lopinavir e ritonavir presentes nas proporções discutidas na seção de resultados.

2.2 RESULTADOS

[00156] A Figura 2 (A) representa os dados apresentados como a porcentagem de células que estão sofrendo fragmentação de DNA apoptótica (Sub G1) versus aquelas que têm DNA 2N intacto (G1) após tratamento com DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 8:1, 10:1, 12:1 e 14:1 (p/p).

[00157] Os inventores observaram que a atividade apoptótica causada pelo lopinavir aumentou quando o ritonavir foi incluído em uma proporção de 8:1 e 10:1 e, como foi o caso para células E6/E7, atingiu o pico para uma proporção de 12:1 (p/p) das APIs.

[00158] A Figura 2 (B) representa os dados de uma segunda experiência examinando os efeitos do DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 8:1 e 14:1 (p/p). O gráfico ilustra que lopinavir:ritonavir em uma proporção de acordo com a invenção (14:1) foi significativamente mais eficaz para matar células HeLa do que lopinavir sozinho ou os APIs em uma proporção de 8:1.

[00159] Isto ilustra que lopinavir e ritonavir, em proporções de acordo com a invenção, terão eficácia melhorada para o tratamento de doenças malignas relacionadas com o HPV e CCI.

EXEMPLO 3: Avaliação dos efeitos de razões 12:1 p/p de Lopinavir:Ritonavir a uma concentração API total de 20 µM em células de carcinoma cervical SiHa positivas para HPV16

[00160] O efeito de diferentes proporções de lopinavir e ritonavir foi avaliado em células SiHa. As células SiHa são uma linha celular de carcinoma cervical positiva para HPV16 e são um bom modelo para doença maligna relacionada a HPV e câncer cervical invasivo (CCI).

3.1 MÉTODOS

[00161] Os métodos descritos em 1.1 foram seguidos, exceto: **3.1.1:** As células foram cultivadas em frascos T25 durante 7 dias. Os 4 dias seguiram as condições de cultura padrão, enquanto que nos dias 5-7 as células foram cultivadas em meio de crescimento sem SFB.

3.1.2: A cultura continuou por mais 3 dias em meio de crescimento RPMI contendo 5% de SFB e uma concentração API total de 20 µM e com lopinavir e ritonavir presentes nas proporções discutidas na seção de resultados.

3.2 RESULTADOS

[00162] A Figura 3 (A) representa os dados apresentados como a percentagem de células que estão a sofrer fragmentação de DNA apoptótica (Sub G1) versus aquelas que têm DNA 2N intacto (G1) após tratamento com DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 8:1 ou 12:1 (p/p). Os dados ilustram que lopinavir:ritonavir em uma proporção de acordo com a invenção (12:1) foi significativamente mais eficaz para

matar células SiHa do que lopinavir sozinho ou os APIs em uma proporção de 8:1 (p/p).

[00163] Isto ilustra que lopinavir e ritonavir, em proporções de acordo com a invenção, terão eficácia melhorada para o tratamento de doenças malignas relacionadas com o HPV e CCI.

[00164] A Figura 3 (B) representa o perfil de fragmentação do ciclo celular / DNA (como diagrama de caixa e fio de bigode (whisker)) gerado a partir do *Image Cytometer* e é incluído para ilustrar os dados brutos dos quais a Figura 3 (A) é derivada. Perfis semelhantes (não apresentados) foram a base para as Figuras 1, 2 e 4.

EXEMPLO 4: Avaliação dos efeitos das proporções 10:1 e 12:1 p/p de Lopinavir:Ritonavir a uma concentração API total de 25 µM em células de carcinoma cervical SNU17 positivas para HPV16

[00165] As células SNU17 são células de carcinoma de células cervicais positivas para HPV16 derivadas de mulheres mongóis de 40 anos de idade e foram obtidas na Creative Bioarray. A linha celular é outro modelo para o tratamento de doenças malignas relacionadas ao HPV e câncer cervical invasivo (CCI).

4.1 MÉTODOS

[00166] Os métodos descritos em 1.1 foram seguidos, exceto:

4.1.1: As células foram cultivadas em frascos T25 durante 4 dias. Os primeiros dois dias seguiram as condições de cultura padrão, enquanto nos dias 3 e 4 as células foram cultivadas em meio de crescimento sem SFB.

4.1.2: A cultura continuou por mais 3 dias em meio de crescimento RPMI contendo 5% de SFB e uma concentração API total de 25 µM e com lopinavir e ritonavir presentes nas proporções discutidas na seção de resultados.

4.2 RESULTADOS

[00167] A Figura 4 representa os dados apresentados como a percentagem de células que estão a sofrer fragmentação apoptótica de ADN (Sub G1) versus aquelas que têm ADN 2N intacto (G1) após tratamento com DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 8:1, 10:1 ou 12:1 (p/p). Os dados ilustram que lopinavir:ritonavir em proporções de acordo com a invenção (10:1 e 12:1 (p/p)) são significativamente mais eficazes para matar células SNU17 do que lopinavir sozinho ou os APIs em uma proporção de 8:1 (p/p).

EXEMPLO 5: Avaliação dos efeitos de pequenas mudanças nas razões p/p (11-13,5) de Lop / Rit a uma concentração API total de 20 µM em células Hela

[00168] Experiências adicionais foram conduzidas para avaliar melhor a proporção ótima de lopinavir:ritonavir para uso de acordo com a invenção.

5.1 MÉTODOS

[00169] Os métodos descritos no Exemplo 2 foram seguidos.

5.2 RESULTADOS

[00170] A Figura 5 (A) representa os dados apresentados como a percentagem de células que sofrem fragmentação apoptótica de DNA (Sub G1) versus aquelas que têm DNA 2N intacto (G1) após tratamento com DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 11:1, 11:5, 12:1, 12,5:1; 13:1 e 13:5 (p/p). Os dados ilustram que lopinavir:ritonavir em proporções de acordo com a invenção, e particularmente a 11,5 e 12:1, foram significativamente mais eficazes para matar células HeLa do que lopinavir sozinho.

[00171] Isto ilustra que lopinavir e ritonavir, em proporções de acordo com a invenção, terão eficácia melhorada para o tratamento de doenças malignas relacionadas com o HPV.

[00172] A Figura 5 (B) representa o ciclo celular/perfil de fragmentação de DNA (como diagramas de caixa e fio de bigode (whisker)) gerado a partir do *Image Cytometer* e é incluído para ilustrar os dados brutos dos quais a Figura 5 (A) é derivada. Perfis semelhantes (não apresentados) foram a base para as Figuras 1,2 e 4.

EXEMPLO 6: Avaliação dos efeitos de pequenas mudanças nas razões p/p (11-13,5) de Lop / Rit a uma concentração API total de 20 µM em células SIHA

[00173] Outras experiências foram conduzidas para avaliar melhor a proporção ideal de lopinavir:ritonavir para uso de acordo com a invenção.

6.1 MÉTODOS

[00174] Os métodos descritos no Exemplo 3 foram seguidos.

6.2 RESULTADOS

[00175] A Figura 6 representa os dados apresentados como a percentagem de células que estão a sofrer fragmentação apoptótica de ADN (Sub G1) versus aquelas que têm ADN 2N intacto (G1) após tratamento com DMSO (controle); Lopinavir 20 µM sozinho; e lopinavir e ritonavir a 11:1, 11:5, 12:1, 12,5:1; 13:1 e 13:5 (p/p). Os dados ilustram que lopinavir:ritonavir em proporções de acordo com a invenção, e particularmente a 11:1, 11,5 e 12:1, foram significativamente mais eficazes para matar células SiHa do que lopinavir sozinho.

[00176] Isto ilustra que lopinavir e ritonavir, em proporções de acordo com a invenção, terão eficácia melhorada para o tratamento de doença maligna cervical relacionada ao HPV ou CCI.

[00177] Estes dados apresentados no Exemplo 1-6 ilustram que lopinavir e ritonavir em proporções de acordo com a invenção têm efeitos significativamente maiores na morte celular

induzida do que lopinavir sozinho ou lopinavir e ritonavir em proporções que estão fora da faixa definida para a presente invenção. O fato de que as razões API preferidas foram eficazes em cada uma das células endocervicais E6/E7 imortalizadas, HeLa, SiHa e SNU17 demonstram claramente a utilidade de lopinavir e ritonavir, nas razões definidas, para o tratamento de patologias cervicais relacionadas ao HPV.

[00178] Estes dados apresentados no Exemplo 1-6 ilustram que lopinavir e ritonavir em proporções de acordo com a invenção têm efeitos significativamente maiores na morte celular induzida do que lopinavir sozinho ou lopinavir e ritonavir em proporções que estão fora da faixa definida para a presente invenção. O fato de que as razões API preferidas foram eficazes em cada uma das células endocervicais E6/E7 imortalizadas, HeLa, SiHa e SNU17 demonstram claramente a utilidade de lopinavir e ritonavir, nas razões definidas, para o tratamento de patologias cervicais e, particularmente, doenças malignas relacionadas ao HPV.

EXEMPLO 7: Preparação de Formulações Preferidas

[00179] Para todas as formulações presentes abaixo, todos os materiais usados são de grau farmacêutico (Farmacopeia dos EUA ou Farmacopeia Europeia), exceto para cera de ceresina branca, que é de grau de Excipiente Farmacêutico Japonês.

[00180] A manufatura de uma forma de dosagem vaginal exibindo reologia adequada para dosagem vaginal com aplicador de seringa é descrito abaixo de acordo com as Tabelas 2-5.

i. Adicione ao misturador os seguintes materiais - 3,4,5,6,7,8,9,1,10,11;

ii. Exclua o ar do interior do recipiente;

iii. Aquecer a 70°C enquanto mistura em baixo cisalhamento, para obter uma fusão límpida e transparente;

iv. Adicione ao misturador o seguinte material – 2;
v. Exclua o ar do interior do recipiente;
vi. Misture via baixo cisalhamento, para dispersar finamente o HPMC dentro do fundido;
vii. Reduza a temperatura do conteúdo para 45°C, enquanto mistura de baixo cisalhamento;
viii. Descarregue no recipiente de armazenamento e exclua o ar durante o armazenamento;
ix. Embale a composição em tubos de alumínio, adequados para dispensar 1,0-5,0 g de composição. Os tubos de alumínio podem conter um volume de 20-50mls de composição.

TABELA 2

#	Ingrediente	Função(ões)	%p/p
1	Ácido Oleico	Ácido graxo livre insaturado	**62,823**
2	Hipromelose 2208 (4000cps)	Mucoadesivo	**1,00**
3	Mono diglicerídeos (tipo 1)	Espessante	**5,00**
4	Cera ceresina branca	Espessante	**6,00**
5	Óleo vegetal hidrogenado (tipo 1)	Espessante	**10,00**
6	Estearato de polioxil 100	Agente de mistura	**2,00**
7	Ácido esteárico	Agente de endurecimento	**4,50**
8	Monooleatro de glicerol	Agente de mistura	**3,00**

9	Hidroxitolueno butilato	Antioxidante	**0,20**
10	Lopinavir	API	**5,000**
11	Ritonavir	API	**0,4775**
		TOTAL	**100,000**

TABELA 3

#	**Ingrediente**	**Função(ções)**	**%p/p**
1	Ácido Oleico	Ácido graxo livre insaturado	**57,345**
2	Hipromelose 2208 (4000cps)	Mucoadesivo	**1,00**
3	Mono diglicerídeos (tipo 1)	Espessante	**5,00**
4	Cera ceresina branca	Espessante	**6,00**
5	Óleo vegetal hidrogenado (tipo 1)	Espessante	**10,00**
6	Estearato de polioxil 100	Agente de mistura	**2,00**
7	Ácido esteárico	Agente de endurecimento	**4,50**
8	Monooleatro de glicerol	Agente de mistura	**3,00**
9	Hidroxitolueno butilato	Antioxidante	**020**
10	Lopinavir	API	**10,000**
11	Ritonavir	API	**0,9550**
		TOTAL	**100,000**

TABELA 4

#	**Ingrediente**	**Função(ções)**	**%p/p**

1	Ácido Oleico	Ácido graxo livre insaturado	**61,800**
2	Hipromelose 2208 (4000cps)	Mucoadesivo	**1,00**
3	Mono diglicerídeos (tipo 1)	Espessante	**5,00**
4	Cera ceresina branca	Espessante	**6,00**
5	Óleo vegetal hidrogenado (tipo 1)	Espessante	**10,00**
6	Estearato de polioxil 100	Agente de mistura	**2,00**
7	Ácido esteárico	Agente de endurecimento	**4,50**
8	Monooleatro de glicerol	Agente de mistura	**3,00**
9	Hidroxitolueno butilato	Antioxidante	**0,20**
10	Lopinavir	API	**6,000**
11	Ritonavir	API	**0,500**
		TOTAL	**100,000**

TABELA 5

#	**Ingrediente**	**Função(ções)**	**%p/p**
1	Ácido Oleico	Ácido graxo livre insaturado	**55,300**
2	Hipromelose 2208 (4000cps)	Mucoadesivo	**1,00**
3	Mono diglicerídeos (tipo 1)	Espessante	**5,00**
4	Cera ceresina branca	Espessante	**6,00**

5	Óleo vegetal hidrogenado (tipo 1)	Espessante	**10,00**
6	Estearato de polioxil 100	Agente de mistura	**2,00**
7	Ácido esteárico	Agente de endurecimento	**4,50**
8	Monooleatro de glicerol	Agente de mistura	**3,00**
9	Hidroxitolueno butilato	Antioxidante	**0,20**
10	Lopinavir	API	**12,000**
11	Ritonavir	API	**1,000**
		TOTAL	**100,000**

[00181] A fabricação de uma pomada placebo adequada para dosagem vaginal do aplicador de seringa é descrita abaixo de acordo com a Tabela 6.

i. Adicione ao misturador os seguintes materiais – 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 1;

ii. Exclua o ar do interior do recipiente;

iii. Aquecer a 70°C enquanto mistura em baixo cisalhamento, para obter uma fusão límpida e transparente;

iv. Adicione ao misturador o seguinte material – 2;

v. Exclua o ar do interior do recipiente;

vi. Misture via baixo cisalhamento, para dispersar finamente o HPMC dentro do fundido;

vii. Reduza a temperatura do conteúdo para 45°C, enquanto mistura de baixo cisalhamento;

viii. Descarregue no recipiente de armazenamento e exclua o ar durante o armazenamento;

ix. Embale a composição em tubos de alumínio, adequados para dispensar 1,0-5,0 g de composição. Os tubos de alumínio podem conter um volume de 20-50mls de composição.

TABELA 6

#	Ingrediente	Função(ções)	%p/p
1	Ácido Oleico**	Ácido graxo livre insaturado	**68,30**
2	Hipromelose 2208 (4000cps)	Mucoadesivo	**1,00**
3	Mono diglicerídeos (tipo 1)	Espessante	**5,00**
4	Cera cerasina branca	Espessante	**6,00**
5	Óleo vegetal hidrogenado (tipo 1)	Espessante	**10,00**
6	Estearato de polioxil 100	Agente de mistura	**2,00**
7	Ácido esteárico	Agente de endurecimento	**4,50**
8	Monooleatro de glicerol*	Agente de mistura	**3,00**
9	Hidroxitolueno butilato	Antioxidante	**0,20**
		TOTAL	**100,00**

[00182] * Derreta completamente / mistura o suprimento da fonte antes de dispensar.

[00183] ** Fornecimento da fonte de purga de N2 após a amostragem.

[00184] *** Proteger da luz ultravioleta.

EXEMPLO 8: Um regime de dosagem preferido.

[00185] Os indivíduos receberam tubos de alumínio compreendendo a composição definida na Tabela 5.

[00186] Os sujeitos foram orientados a aplicar 2,5g da composição no colo do útero, uma vez ao dia e de preferência à noite. Os tubos de alumínio foram adaptados para carregar seringas descartáveis com 2,5g da composição. Após o uso, as seringas foram descartadas. O tubo de alumínio pode ser usado para carregar uma seringa nos dias subsequentes se o tubo ainda contiver composição suficiente.

[00187] O tratamento pode continuar por 14 a 21 dias, conforme recomendado por um médico. O tratamento pode então ser interrompido (e essa interrupção pode ser programada para coincidir com a menstruação) por 1 a 14 dias. Durante este tempo, uma reavaliação clínica pode ser realizada; então, se necessário, um ou mais ciclos de tratamento adicionais podem ser administrados por mais 14 a 21 dias por ciclo. Após cada ciclo, uma avaliação clínica adicional pode ser feita e uma decisão tomada sobre se os ciclos de tratamento subsequentes são necessários.

EXEMPLO 9: Um estudo de Fase 1, centro único, duplo-cego, randomizado, paralelo, dose única ascendente e múltipla, segurança e tolerabilidade, estudo farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) de formulações preferidas em mulheres voluntárias saudáveis.

[00188] As composições de acordo com as Tabelas 2 e 3 foram investigadas de acordo com o ensaio clínico descrito abaixo (e comparadas com o placebo da Tabela 6).

9.1 Métodos

Objetivos de Estudo

[00189] 1. Para avaliar a segurança, PK e PD de composições em mulheres voluntárias saudáveis após múltiplas doses de Formulações de acordo com as Tabelas 2 e 3.

[00190] 2. Para observar as taxas de efeitos colaterais relatados por mulheres usando as composições em comparação com o placebo.

[00191] Plano de investigação / desenho do estudo

[00192] Este estudo compreende duas coortes, ambas em voluntários saudáveis sem patologia cervical. Havia 9 participantes por coorte, dos quais 6 receberam ativo e 3 receberam placebo. Para todas as formulações testadas, a quantidade da composição administrada por dose é de 3 g. Para a composição da Tabela 3, isso equivale a 300 mg de lopinavir e 28,7 mg de ritonavir administrados aos pacientes por dose. Para a composição da Tabela 2, isso equivale a 150 mg de lopinavir e 14,3 mg de ritonavir administrados por dose.

[00193] Coorte 1:

[00194] Período 1:dose única da composição da Tabela 2 ou placebo seguida de confinamento. Amostra de sangue PK durante o confinamento.

[00195] Período 2:21 doses diárias de composição da Tabela 2 ou placebo seguidas por amostragem de sangue PK.

[00196] Coorte 2:

[00197] Período 1:Dose única da composição da Tabela 3 ou placebo seguido de confinamento. Amostra de sangue PK durante o confinamento.

[00198] Período 2:21 doses diárias de composição da Tabela 3 ou placebo seguidas por amostragem de sangue PK.

[00199] Critérios de Participação

[00200] Critério de inclusão:

a. Mulheres, de 20 a 45 anos, com útero e vagina intactos;

b. Geralmente, com boa saúde, sem doença pulmonar, cardíaca, gastroenterológica, pancreática, neurológica, renal, musculoesquelética, reumatológica, metabólica, neoplásica ou endócrina clinicamente significative;
c. IMC de => 19 e <= 30,0;
d. ECG e sinais vitais dentro dos limites normais;
e. Concordar em não beber álcool 48 horas antes da dosagem no período 1 até 7 dias após receber a dose final no período 2;
f. Abster-se de alimentos ou bebidas que contenham toranja, carambola, romã, abacaxi ou pomelo durante todo o estudo;
g. Capaz e disposto a se abster de relações sexuais +/- 6 horas próximo à dosagem nos períodos 1 e 2;
h. Capaz e disposto a usar métodos rigorosos de contracepção após o período de abstinência necessário até o dia 29 (7 dias após receber a dose final no período 2), incluindo o uso de um preservativo sem látex (para proteção do parceiro) e um segundo método contraceptivo aceitável; vasectomia, pílula anticoncepcional, implantes anticoncepcionais ou DIU são permitidos. (nota:os DIUs deveriam ter sido inseridos pelo menos 1 mês antes da inscrição e não por causa do envolvimento neste estudo);
i. Concordar em se abster de atividades como ducha vaginal ou inserção de qualquer produto vaginal diferente do medicamento do estudo por pelo menos 48 horas antes da inscrição e durante o estudo;
j. Teste de Papanicolaou negativo na triagem ou dentro de 3 anos da inscrição e sem histórico de lesões intraepiteliais cervicais nos 3 anos anteriores;
k. Capaz e disposto a retornar à clínica para todos os procedimentos do estudo;
l. Capaz e disposto a fornecer consentimento informado.

[00201] Critério de exclusão:

a. Mulheres grávidas que planejam engravidar nos próximos 3 meses ou mulheres lactantes;

b. História de herpes genital com > 3 surtos por ano ou infecção vaginal não HPV ativ;

c. Resultado positivo para hepatite B, hepatite C ou HIV;

d. Ter uma infecção pélvica ativa (exame de urina positivo para gonorréia ou infecção por clamídia, teste positivo e sintomas para vaginose bacteriana, vaginite por candida ou vaginite tricomonal);

e. Corrimento vaginal anormal atual ou recente e/ou sangramento vaginal anormal, nos 3 meses anteriores à randomização, conforme acessado pelo Investigador;

f. Teve um aborto ou aborto espontâneo nos 3 meses anteriores à randomização;

g. Atualmente tomando algum dos seguintes medicamentos:corticosteroides orais, salmeterol inalado e fluticasona; tratamentos imunomoduladores, preparações intravaginais de venda livre ou qualquer prescrição que, na opinião do investigador, possa interferir na interpretação dos resultados;

h. Atualmente em uso de qualquer um dos medicamentos listados aqui - alfuzosina, amiodarona, dronedarona, ranolazina, ácido fusídico, colquicina, astemizol, terfenadina, lurasidona, pimozida, quetiapina, diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, cisaprilastatina, sifilastatina, sifilastatina vardenafil, midazolam oral, triazolam, erva de São João;

i. História recente (nos últimos 3 meses) de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, urticária, angioedema,

trombose venosa profunda, zumbido, vertigem, distúrbios de glicose no sangue, pancreatite, hemofilia;

j. Hipersensibilidade a qualquer componente dos excipientes de pomada vaginal R131;

k. Participação em qualquer estudo clínico com um medicamento experimental ou dispositivo dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas (o que for mais longo) após a inscrição;

l. Abuso atual de álcool ou substâncias, conforme avaliado pelo investigador;

m. Um funcionário ou membro da família de primeiro grau de um funcionário, o Patrocinador, o CRO ou local de estudo;

n. Não ter um GP.

[00202] Avaliações de triagem:

[00203] As avaliações de triagem devem ter sido feitas dentro de 3 meses da randomização para o estudo. A triagem consistia nos seguintes componentes:

[00204] História Demográfica / Médica

[00205] Um histórico médico completo foi obtido de cada participante.

[00206] Exame físico

[00207] O exame físico consistiu em uma revisão dos sistemas corporais com altura e peso (na roupa de casa).

[00208] Exames de sangue

[00209] Os seguintes exames laboratoriais de sangue são realizados:

• Eletrólitos (sódio e potássio), ALT, GGT, ALP, albumina, proteína total, bilirrubina total, uréia, ácido úrico, creatinina sérica, TFT, lipídios de jejum, amilase, glicose e HbA1c;

• Hemoglobina, contagem de glóbulos vermelhos, PCV, MCV, MCH, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos,

neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Contagens de CD4 / CD8;

• HIV e hepatite B e C.

[00210] A medição na triagem serve como uma linha de base para monitorar quaisquer anormalidades que podem se manifestar como resultado da dosagem

[00211] Outros testes

[00212] Testes de drogas de abuso foram realizados em todos os participantes como parte dos procedimentos de triagem. Uma amostra de urina foi necessária para testar os canabinóides (maconha), anfetaminas, benzodiazepínicos e opiáceos (ou seja, morfina, heroína e codeína).

[00213] Vareta de medição de urinálise para verificar a existência de proteínas, leucócitos, nitritos, pH, gravidade específica, glicose, cetonas e sangue.

[00214] Esfregaços vaginais para microbiologia (gonorréia, clamídia, vaginose bacteriana, candida) e genotipagem de HPV.

[00215] O teste de álcool no ar expirado foi realizado no Centro Clínico na primeira noite de cada período de confinamento.

[00216] O teste sérico de HCG foi realizado em todos os participantes como parte dos procedimentos de triagem e dentro de 3 dias antes da primeira dose.

[00217] Sinais vitais

[00218] Os sinais vitais foram registrados e consistiam de pressão arterial (supina e sentada), frequência cardíaca, temperatura e frequência respiratória. Os sinais vitais dos participantes devem estar dentro dos seguintes limites:

[00219] Frequência cardíaca $\geq$ 60 ou $\leq$ 99 batimentos/minuto

[00220] Supino:

[00221] Pressão arterial sistólica ≥ 90 ou ≤ 160 mm Hg; Pressão arterial diastólica ≥ 50 ou ≤ 90 mm Hg

[00222] Sentado:

[00223] Pressão arterial sistólica ≥ 90 ou ≤ 160 mm Hg; Pressão arterial diastólica ≥ 50 ou ≤ 90 mm Hg

[00224] Temperatura ≥ 36°C ou ≤ 37,7°C

[00225] Frequência respiratória ≥ 12 ou ≤ 20 respirações/minuto

[00226] Resumo das Atividades de Estudo / Cronograma de Eventos

[00227] O consentimento informado foi necessário de cada participante. Os participantes foram selecionados para confirmar a elegibilidade do estudo.

[00228] Randomização

[00229] Os participantes foram randomizados após a aceitação documentada do investigador principal ou de seus delegados dos participantes após a revisão dos procedimentos de triagem concluídos.

[00230] Estudo de confinamento

[00231] Os participantes chegaram aproximadamente às 17h no Dia 1 e no Dia 22. A duração do confinamento do estudo foi de aproximadamente 27 horas. Os participantes foram liberados do centro clínico assim que as avaliações pós-dose de 24 horas foram concluídas.

[00232] Dosagem

[00233] A dosagem começou aproximadamente às 20h de cada dia em que a dosagem foi programada. Os participantes são orientados a inserir o medicamento em particular. Os aplicadores de dosagem foram devolvidos à equipe do estudo e examinados para garantir que a dose total foi aplicada e para reconciliação do medicamento do estudo.

[00234] Coleta de amostra

[00235] Os esfregaços vaginais foram auto-administrados pelas participantes.

[00236] Amostras de sangue para PK:amostras de sangue (8 mL) foram coletadas através de cateteres venosos e transferidas para vacutainers contendo heparina sódica como anticoagulante. A hora da coleta é registrada como a hora em que todos os 8 mL de sangue foram coletados. Os cateteres venosos foram mantidos pérvios por lavagem com 1,5 mL – 2,0 mL de solução salina heparinizada após cada amostra (0–24 horas). Os intervalos de amostragem foram em:Dia 1-2:0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 horas; Dia 22-23:0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 horas. As amostras foram coletadas em seu devido tempo. Qualquer desvio deve ser anotado.

[00237] Processamento e armazenamento de amostras

[00238] Plasma:O plasma foi separado por centrifugação a 3500 rpm durante 5 minutos a cerca de 4°C. Nenhum auxiliar de separação de plasma de glóbulos vermelhos foi usado. A amostra de plasma é transferida com pipetas limpas. O ensaio foi determinado usando um método analítico validado.

[00239] Cada amostra de plasma foi colocada em um tubo de armazenamento de polipropileno com uma tampa de rosca. O plasma foi armazenado congelado a -60°C ou menos no local clínico até a transferência para um Laboratório para ensaio.

[00240] Fim do Estudo

[00241] Dentro de uma semana após o último dia de estudo, cada participante foi solicitado a fornecer uma amostra de sangue para análise. Quaisquer anormalidades em comparação com a triagem inicial foram monitoradas e acompanhadas até que voltassem ao normal.

[00242] Os participantes foram avaliados quanto à ocorrência de eventos adversos desde o consentimento até o último dia do estudo em cada coorte.

[00243] Sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura) na última visita do estudo.

• Exames laboratoriais (hematologia (CBC, contagem de linfócitos periféricos CD4 + / CD8 +, bioquímica (RFT, LFT, eletrólitos, TFT, lipídios em jejum, HbA1c, amilase), soro HCG Gravidez e urinálise (vareta), na última visita do estudo.

• Uma chamada telefônica de acompanhamento para cada participante é feita dentro de 7 dias (+ 2 dias) do final do estudo para registrar quaisquer possíveis Eventos Adversos (EA) pós-estudo. Todos os eventos são registrados na documentação de origem.

[00244] Todos os EA foram acompanhados até a resolução, ou até que o investigador considerasse que o acompanhamento não era mais necessário, ou até 30 dias a partir da última dose (contanto que o investigador estivesse satisfeito que o acompanhamento não era mais necessário), qual acontecer antes.

[00245] Eventos adversos

[00246] Durante o confinamento, o Supervisor designado para o estudo ou um representante delegado deve estar presente no local do estudo durante todo o estudo. O investigador principal ou pelo menos um médico experimental delegado esteve de plantão durante os estudos. Em todas as visitas do estudo, perguntou-se a cada participante como se sentia. Isso ocorreu em cada ponto de amostragem ao longo do estudo. AE's foram registrados na documentação de origem.

[00247] Cada EA foi classificado pelo Pesquisador Principal como evento adverso sério (EAS) ou não sério. Os eventos

adversos não graves foram avaliados como leves, moderados ou graves para descrever a intensidade máxima do EA. O Pesquisador Principal também forneceu a possível relação entre o EA e a medicação do estudo como altamente provável, provável, possível, remotamente ou não ("não") relacionada à medicação do estudo.

[00248] O investigador principal deveria ter declarado se a causa do EA está relacionada ao(s) medicamento(s) não investigacional(is) concomitante(s) se algum estiver sendo tomado, uma doença subjacente, uma combinação desses fatores ou se for desconhecido.

9.2 Resultados

Resultados de segurança:

• 109 eventos adversos no total relatados por 18 participantes, consulte a Tabela 7;

• 1 evento 'relacionado' ao medicamento em estudo;

• 6 eventos "provavelmente relacionados" ao medicamento em estudo;

• 82 eventos "possivelmente relacionados" ao medicamento em estudo;

• 6 eventos "provavelmente não relacionados" ao medicamento em estudo;

• 14 eventos 'não relacionados' ao medicamento em estudo;

• Sem EASs

[00249] Conclusão:

[00250] As formulações de acordo com a invenção são consideradas bem toleradas uma vez que todos os AEs eram menores ou não relacionados à administração da medicação em estudo.

Tabela 7: Resumo do evento adverso

AE	***Composição da Tabela 2(Coorte 1)***	***Composição da Tabela 6 (Placebo)***	***Composição da Tabela 3 (Coorte 2)***
Corrimento Vaginal	5	4	5
Prurido Vaginal	4	5	3
Desconforto Vulvovaginal	3	5	2
Odor Vaginal	1	2	2
Oligomenorreia	4	2	3
Dor pélvica	2	2	0
Sensação de queimação vulvovaginal	1	2	0
Dor Vulvovaginal	0	1	0
Disúria	0	1	0
Dor Abdominal	5	3	2
Náusea	0	1	0
Distensão Abdominal	0	0	1
Vaginose bacteriana	2	4	3
Candidíase Vulvovaginal	4	4	1
Rinorreia	1	1	0
Nasofaringite	0	0	1
Dor de cabeça	2	0	0
Insônia	0	0	1

Dor no local do cateter	1	1	1
Tontura	1	0	0
Hipersensibilidade a drogas	1	0	0
Apetite diminuído	0	0	1

[00251] Análises farmacocinéticas:

[00252] Parâmetros farmacocinéticos:

[00253] A área sob a curva de concentração plasmática do fármaco (AUC), o pico da concentração plasmática do fármaco (Cmax) e o tempo para a concentração máxima do fármaco (Tmax) foram determinados para lopinavir e ritonavir para cada indivíduo a receber tratamento ativo.

[00254] Os dados da concentração plasmática do fármaco (C) versus o tempo real de amostragem (t) foram analisados por um método "não compartimental" para obter os parâmetros farmacocinéticos. Inicialmente, os dados de plasma na fase de pós-distribuição da concentração de plasma - gráfico de tempo foram ajustados usando regressão linear para:

[00255] In C = In Co - t.Kel

[00256] onde Co é a interceptação em tempo zero da fase terminal extrapolada e Kel é a constante de taxa de eliminação terminal.

[00257] A área (AUC0-t) do tempo zero até o último ponto de concentração-tempo determinado (t) na fase de pós-distribuição foi calculada usando a regra trapezoidal.

[00258] Concentração de lopinavir e ritonavir e parâmetros farmacocinéticos

[00259] Os dados médios de concentração plasmática de lopinavir e ritonavir-tempo para cada tempo de amostragem estão

listados nas Tabelas 8 e 9. Os parâmetros farmacocinéticos para lopinavir e ritonavir estão resumidos nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 8: Média (± SD) de Dados de Concentração de Lopinavir e Ritonavir no Plasma vs Tempos de Amostragem (Composição da Tabela 2) Pomada Vaginal)

	Lopinavir				**Ritonavir**			
	Tratamento Teste B: Dose Única 1 x 3g de 150 mg Composição da Tabela 2 Pomada vaginal (n=6)		**Tratamento Teste B: Dose Múltipla 21 x 3g de 150 mg Composição da Tabela 2 Pomada vaginal (n=5)**		**Tratamento Teste B: Dose Única 1 x 3g de 150 mg Composição da Tabela 2 Pomada vaginal (n=6)**		**Tratamento Teste B: Dose Múltipla 21 x 3g de 150 mg Composição da Tabela 2 Pomada vaginal (n=5)**	
Tempo de amostra (hr)	**Concen-tração Valor médio (pg/mL)**	**S.D**	**Concen-tração Valor médio (pg/mL)**	**S.D**	**Concen tração Valor médio (pg/mL)**		**Concen tração Valor médio (pg/mL)**	**S.D**
0	0,0	0,0	115,1	64,3	0,0	0,0	3,7	8,2
1	28,9	35,9	115,8	50,1	2,7	6,5	0,0	0,0
2	49,6	44,0	169,6	76,4	3,0	7,4	3,9	8,6
4	94,3	79,7	194, 1	77,5	35,8	66,4	12,5	11,7
8	103,7	60,3	170,4	43,4	9,4	14,6	9,9	9,0
12	132,1	78,2	168,2	51,2	11,8	13,7	6,9	9,5
24	150,8	63,0	178,3	64,4	0,0	0,0	10,1	14,0

Tabela 9: Média (± SD) de Dados de Concentração de Lopinavir e Ritonavir no Plasma vs Tempos de Amostragem (Composição da Tabela 3) Pomada Vaginal)

	Lopinavir				Ritonavir			
	Tratamento Teste A: Dose Única 1 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6)		Tratamento Teste A: Dose Múltipla 21 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=5)		Tratamento Teste A: Dose Única 1 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6)		Tratamento Teste A: Multiple Dose 21 x 3g of 300 mg Composição de Tabela 33 Pomada Vaginal (n=5)	
Tempo de amostra (hr)	Concentração Valor médio (pg/mL)	S.D	Concentração Valor médio (pg/mL)	S.D	Concentração Valor médio (pg/mL)		Concentração Valor médio (pg/mL)	S.D
0	0,0	0,0	334,7	310,3	0,0	0,0	40,2	43.1
1	55,5	73,1	288,9	234,2	4,5	11,1	44,6	43.9
2	114,8	165,8	344,9	310,0	11,8	28,8	34,0	38.3
4	181,4	241,0	323,2	252,9	12,3	30,1	44,0	31.9
8	198,7	181,8	307,4	211,6	14,7	20,5	37,3	21.8
12	179,4	141,8	337,7	218,4	16,0	22,0	39,5	24.3
24	169,2	71,1	248,4	186,9	12,1	13,4	29,4	14.8

Tabela 10: Parâmetros Farmacocinéticos para Lopinavir

Parâmetros Farmacocinéticos	Tratamento Teste B: Dose Única	Tratamento Teste B: Dose Múltipla

	1 x 3g de 150 mg Composição de Tabela 2 Pomada Vaginal (n=6) (média± S.D) (Alcance)	**21 x 3g de 150 mg Composição de Tabela 2 Pomada Vaginal (n=5) (média ± S.D) (Alcance)**
AUC_{0-t} (pg.hr/ml)	1560,2±989,7 (491,1-3206,0)	2529,1±840,3 (1478,7-3614,2)
Cmax (pg/ml)	181,8±66,9 (72,0-269,2)	228,1±60,3 (168,2-320,3)
Tmax(hr)	18,72±8,67 (4,00-24,23)	11,61 ± 11,36 (2,00-24,03)
Parâmetros Farmacocinéticos	**Tratamento Teste A: Dose Única 1 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6) (média± S.D) (Alcance)**	**Tratamento Teste A: Dose Única 21 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6) (média ± S.D) (Alcance)**
AUC_{0-t} (pg.hr/ml)	4021,1±3 093,5 (1710,9-9944,3)	7368,1±4973,1 (2366,4-13858,2)
Cmax (pg/ml)	254,7±211,7 (97,8-670,2)	396,3±297,3 (130,2-840,7)
Tmax(hr)	16,03±9,16 (4,00-24,12)	11,61±8,06 (2,00-24,03)

Tabela 11: Parâmetros Farmacocinéticos para Ritonavir

Parâmetros Farmacocinéticos	**Tratamento Teste B: Dose Única 1 x 3g de 150 mg Composição de Tabela 2 Pomada Vaginal (n=6) (média± S.D) (Alcance)**	**Tratamento Teste B: Dose Múltipla 21 x 3g de 150 mg Composição de Tabela 2 Pomada Vaginal (n=5) (média ± S.D) (Alcance)**
AUC_{0-t} (pg.hr/ml)	161,1±254,9 (0.0-667,8)	165,0±158,3 (16,5-407,8)
Cmax (pg/ml)	45,5±61,7 (0,0-169,1)	21,2±5,1 (15,6-27,9)
Tmax(hr)	5,33±4,13 (0,00-12,00)	8,82±8,71 (4,00-24,08)
Parâmetros Farmacocinéticos	**Tratamento Teste A: Dose Única 1 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6) (média± S.D) (Alcance)**	**Tratamento Teste A: Dose Única 21 x 3g de 300 mg Composição de Tabela 3 Pomada Vaginal (n=6) (média ± S.D) (Alcance)**
AUC_{0-t} (pg.hr/ml)	313,5±447,6 (0,0-1156,4)	890,0±548,3 (420,6-1564,5)
Cmax (pg/ml)	23,1±27,2 (0,0-73,8)	53,3±35,3 (25,3-98,5)
Tmax(hr)	10,02±11,27 (0,00-24,12)	5,20±4,77 (1,00-12,02)

[00260] Discussão dos resultados:

[00261] Cmax:

[00262] Após uma dose oral de 400 mg de lopinavir (como comprimidos de Kaletra 400 mg/100 mg)* duas vezes ao dia durante 2 semanas, a Cmax média do lopinavir foi de 12,3 ± 5,4 µg/mL (SPMC Kaletra). Ajustando para comparação da dose com uma dose de 300 mg administrada topicamente na forma de pomada, a Cmax média seria 9,23 ± 4,1 µg / mL.

[00263] Após uma dose tópica de 300 mg de lopinavir diariamente por 21 dias como 2,5 g de pomada contendo 12% p/p de lopinavir, a Cmax média foi de 396,3 ± 297,3 pg/mL.

[00264] A proporção de Cmax oral/Cmax tópico é > 23.000, indicando que menos de 0,004% da dose tópica está disponível sistemicamente.

[00265] AUC 0-t:

[00266] Após uma dose oral de 400 mg de lopinavir (como comprimidos de Kaletra 400 mg/100 mg)* duas vezes ao dia durante 2 semanas, a AUC0-t para lopinavir foi de 113,2 ± 60,5 µg · h/mL (SPMC Kaletra). Ajustando para comparação da dose com uma dose de 300 mg administrada topicamente na forma de pomada, a AUC0-t seria de 84,9 ± 45,4 µg · h/mL.

[00267] Após uma dose tópica de 300 mg de lopinavir por dia durante 21 dias como 2,5 g pomada contendo 12% p/p de lopinavir, a AUC0-t foi de 7368,1 ± 4973,1 pg/mL.

[00268] A proporção de AUC oral / AUC tópico é > 11.500, indicando que menos de 0,009% da dose tópica está disponível sistemicamente.

[00269] Conclusão:

[00270] Os dados combinados de Cmax e AUC indicam que a absorção sistêmica de lopinavir da administração tópica da pomada é insignificante.

Exemplo 10: A Fase 1b, Multicêntrico, Rótulo Aberto, Estudo da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade de uma Composição compreendendo Ritonavir e Lopinavir em Mulheres com Anormalidades Citológicas do Colo Uterino.

10.1 Composição usada

[00271] A composição de acordo com a Tabela 5 foi usada em um ensaio de Fase 1b, exceto, em vez de empregar a metodologia do Exemplo 7, um processo a frio foi empregado como descrito abaixo.

[00272] A fabricação de uma forma de dosagem vaginal exibindo reologia adequada para dosagem vaginal com aplicador de seringa é descrita abaixo de acordo com a Tabela 5:

i. No misturador de remédios, adicione 1, 9, 10, 11;

ii. Abaixe a tampa e purgue com nitrogênio;

iii. Misture sem aquecer por várias horas até que uma solução límpida e transparente seja alcançada;

iv. Levante a tampa e adicione 7;

v. Abaixe a tampa e purgue com nitrogênio;

vi. Misture sem aquecer até obter uma solução límpida e transparente;

vii. Levante a tampa e adicione 2, 3, 4, 5, 6, 8;

viii. Abaixe a tampa e purgue com nitrogênio;

ix. Misture sem aquecer por várias horas;

x. Descarregue o produto em recipiente de armazenamento a granel, aguardando embalagem em tubos de alumínio.

10.2 Metodologia

[00273] Objetivos de Estudo

[00274] Objetivos de eficácia

• Demonstrar eliminação histológica de anormalidades citológicas após a aplicação de uma composição de acordo com

a invenção em mulheres com NIC de alto ou baixo grau (neoplasia intra-epitelial cervical);

• Demonstrar alterações na aparência colposcópica do colo uterino após a aplicação de uma composição de acordo com a invenção;

• Avaliar as mudanças no status do HPV após a aplicação de uma composição de acordo com a invenção.

[00275] Objetivo de Segurança

• Avaliar a incidência de AEs após a aplicação de uma composição de acordo com a invenção.

[00276] Objetivo de Tolerabilidade

• Avaliar a tolerabilidade de uma composição de acordo com a invenção, medida pelo cumprimento do esquema de dosagem de uma composição de acordo com a invenção durante 21 dias consecutivos de tratamento por até 3 ciclos de tratamento.

[00277] Design de estudo:

[00278] Este estudo foi concebido como um estudo multicêntrico de Fase 1b, de rótulo aberto, investigando a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma composição de acordo com a invenção em mulheres com anormalidades citológicas do colo uterino.

[00279] Neste estudo de braço único, os participantes são estratificados de acordo com seu grau de anormalidade citológica:

• Anormalidades citológicas de alto grau comprovadas por biópsia do colo uterino definidas como NIC 2 e acima;

• Anormalidades citológicas de baixo grau do colo uterino definidas como CIN 1 / LSIL.

[00280] A composição de acordo com a invenção é autoaplicada na vagina uma vez por dia durante 21 dias consecutivos em até 3 ciclos de tratamento. Os participantes comparecem a uma

consulta clínica 7 dias após a administração da dose final do produto sob investigação. Os participantes preenchem um cartão de diário diário e o Questionário de Irritação Vaginal para capturar a conformidade com a administração do produto sob investigação, EAs e alterações na medicação concomitante.

[00281] A participação neste estudo inclui uma visita de triagem, até 3 ciclos de tratamento e uma visita de final de estudo da seguinte forma:

• Visita de triagem:Dia -28 ao Dia 0;

• Ciclo de tratamento 1:

[00282] Dia 1 * ao Dia 21:Ciclo de Tratamento 1 - produto experimental aplicado uma vez ao dia por 21 dias;

[00283] Dia 8, 15, 22:acompanhamento por telefone; verificar AEs, conmeds, conformidade, problemas de dosagem;

[00284] Dia 28:avaliação visual da doença, se nenhuma doença for detectada #, o tratamento é interrompido e uma biópsia é realizada 6 semanas depois (Dia 70).

• Ciclo de tratamento 2:

[00285] Dia 29 ** ao Dia 49:Ciclo de Tratamento 2 - não respondedores, identificados no Dia 28, continuarão a aplicação da investigação uma vez ao dia por 21 dias;

[00286] Dia 36, 43, 50:acompanhamento por telefone; verificar AEs, conmeds, conformidade, problemas de dosagem;

[00287] Dia 56:avaliação visual da doença, se nenhuma doença for detectada #, o tratamento é interrompido e uma biópsia é realizada 6 semanas depois (Dia 98).

• Ciclo de tratamento 3:

[00288] Dia 57 ** ao Dia 77:Os não respondedores do Ciclo de Tratamento 3, identificados no Dia 56, podem continuar a aplicação da investigação uma vez ao dia por 21 dias OU ser encaminhados ao seu médico principal;

[00289] Dia 64, 71, 78:acompanhamento por telefone; verificar AEs, conmeds, conformidade, problemas de dosagem;

[00290] Dia 84:avaliação visual da doença e biópsia realizada 6 semanas depois (Dia 126)

• Consulta de avaliação pós-tratamento (PTAV) / Consulta de término antecipado (ETV):Dia 70, Dia 98 ou Dia 126 dependendo da resposta.

[00291] * O dia 1 começa no final do ciclo menstrual de uma participante.

[00292] ** Os dias 29 e 57 podem ser atrasados para o final do ciclo menstrual das participantes, se necessário.

[00293] #Se ausência de doença, definida como ausência de evidência colposcópica de NIC, os participantes são considerados respondedores. Se a doença for detectada, definida como evidência colposcópica contínua de NIC, os participantes são considerados não respondedores.

[00294] Critérios de Participação

[00295] Critério de inclusão:

[00296] Para serem elegíveis para entrada no estudo, os participantes devem satisfazer todos os seguintes critérios:

[00297] 1. Fornecimento de consentimento informado por escrito antes de quaisquer procedimentos específicos do estudo;

[00298] 2. Participantes do sexo feminino com idades entre 25-45 anos, inclusive no momento da visita de triagem;

[00299] 3. Resultado positivo para HPV cervical de alto risco (tipos 16, 18 ou 'outro');

[00300] 4. Anormalidade citológica de alto grau do colo uterino definida como NIC 2, comprovada por biópsia colposcópica coletada na triagem

[00301] OU

[00302] Anormalidade citológica de baixo grau do colo uterino definida como CIN 1 / LSIL, conforme demonstrado por biópsia colposcópica 6 meses antes da triagem.

[00303] Os participantes serão estratificados de acordo com seu grau de anormalidade citológica;

[00304] 5. A zona de transformação deve ser totalmente visível;

[00305] 6. Geralmente, com boa saúde, sem doença clinicamente significativa, conforme determinado pelo investigador;

[00306] 7. Ciclo menstrual regular com um ciclo de aproximadamente 28 dias

[00307] OU

[00308] Mulheres amenorreicas devido à contracepção eficaz (como Mirena, Jadelle ou COC contínuo)

[00309] 8. Concordar em se abster de atividades como ducha vaginal ou inserção de qualquer produto vaginal diferente do medicamento do estudo por pelo menos 48 horas antes da inscrição e durante o estudo. Os tampões podem ser usados apenas durante o ciclo menstrual.

[00310] 9. Mulheres com potencial para engravidar (WOCBP) devem usar uma forma altamente eficaz de controle de natalidade (confirmado pelo investigador). Os métodos de ritmo não serão considerados métodos altamente eficazes de controle de natalidade. As formas altamente eficazes de controle de natalidade incluem:

• Abstinência sexual verdadeira (definida como abster-se de relações heterossexuais durante o estudo e um mínimo de 30 dias após a última dose do medicamento do estudo);

• Parceiro vasectomizado (desde que o parceiro seja o único parceiro sexual da participante do sexo feminino com potencial

para engravidar e que o parceiro vasectomizado tenha recebido avaliação médica do sucesso cirúrgico);

• Contracepção hormonal combinada oral ou transdérmica (contendo estrogênio e progestogênio) associada à inibição da ovulação;

• Contracepção oral, injetável ou implantável com hormônio apenas de progestágeno associada à inibição da ovulação (Depo-Provera™, Implanon);

• Qualquer dispositivo intrauterino / sistema intrauterino de levonorgestrel eficaz;

• Esterilização feminina por oclusão tubária;

• Evra Patch™.

[00311] O WOCBP deve concordar em usar um método altamente eficaz de controle de natalidade, conforme definido acima, desde a inscrição, e pelo menos 14 dias antes do Dia 1, durante toda a duração do estudo e dentro de 30 dias após a última dose de MI.

[00312] WOCBP são definidas como mulheres que não estão permanentemente esterilizadas (histerectomia, ooforectomia bilateral ou salpingectomia bilateral), nem que estão na pós-menopausa. As mulheres serão consideradas pós-menopáusicas se tiverem estado amenorreica durante 12 meses ou mais sem uma causa biológica ou médica alternativa, e. método anticoncepcional como o Mirena.

[00313] 10. Parceiros masculinos de participantes do sexo feminino devem concordar em usar preservativos durante as relações sexuais desde a primeira dose do produto sob investigação até 30 dias após a última dose dos participantes para evitar a transferência potencial do produto sob investigação.

[00314] 11. Capaz e disposto a se abster de relações sexuais de 6 horas antes da dosagem até 6 horas após a dosagem;

[00315] 12. Capacidade e disponibilidade para comparecer às visitas necessárias ao centro de estudos;

[00316] 13. Capacidade de compreender toda a documentação relacionada ao estudo, incluindo o formulário de consentimento informado por escrito, e completar todas as tarefas relacionadas ao estudo, incluindo o diário diário;

[00317] 14. Estar disposto e ser capaz de cumprir as proibições e restrições especificadas no protocolo.

[00318] Critério de exclusão:

[00319] Os participantes são excluídos do estudo se um ou mais dos seguintes critérios forem aplicáveis:

[00320] 1. Qualquer doença ou distúrbio significativo (por exemplo, cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, hepático, renal, neurológico, músculo-esquelético, endócrino, metabólico, maligno, psiquiátrico, deficiência física importante) que, na opinião do investigador, pode colocar o participante em risco devido à participação no estudo, ou pode influenciar os resultados do estudo, ou a capacidade do participante de participar do estudo;

[00321] 2. Quaisquer achados anormais clinicamente significativos no exame físico, sinais vitais, hematologia, química clínica ou análise de urina durante a triagem e no início do estudo, que na opinião do investigador, podem colocar o participante em risco por causa de sua participação no estudo, ou pode influenciar os resultados do estudo ou a capacidade do participante de completar toda a duração do estudo;

[00322] 3. Mulheres grávidas, amamentando ou amamentando (WOCBP deve ter um teste de gravidez sérico negativo na triagem

e um teste de gravidez de urina negativo no início de cada período de tratamento [ou seja, Dia 1, Dia 28, Dia 56]);

[00323] 4. Mulheres que planejam engravidar nos próximos 6 meses;

[00324] 5. História de herpes genital com > 3 surtos por ano ou infecção vaginal ativa não HPV;

[00325] 6. Infecção pélvica ativa (positivo para gonorréia ou infecção por clamídia, teste positivo para vaginose bacteriana, vaginite por candida ou vaginite tricomonal). Os participantes com resultados positivos podem ser testados novamente uma vez durante a triagem;

[00326] 7. Exame bimanual positivo compatível com doença inflamatória pélvica;

[00327] 8. Resultado positivo para hepatite B, hepatite C ou vírus da imunodeficiência humana;

[00328] 9. Corrimento vaginal anormal atual ou recente e/ou sangramento vaginal anormal, nos 3 meses anteriores ao Dia 1, conforme avaliado pelo investigador;

[00329] 10. Teve um aborto ou aborto espontâneo ou tomou a pílula do dia seguinte nos 3 meses anteriores à inscrição;

[00330] 11. Atualmente tomando imunossupressores, preparações intravaginais ou qualquer prescrição que, na opinião do investigador, possa ser um potencial problema de segurança ou interferir na interpretação dos resultados;

[00331] 12. Exposição anterior ao lopinavir / ritonavir (dentro de 3 meses antes da triagem), contra-indicação ao uso de lopinavir / ritonavir ou alergia, hipersensibilidade ou intolerância conhecida a qualquer componente dos excipientes da pomada de lopinavir / ritonavir;

[00332] 13. Vacinação prévia contra o HPV;

[00333] 14. História recente (3 meses antes da triagem) de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, urticária, angioedema, trombose venosa profunda, zumbido, vertigem, distúrbios de glicose no sangue, pancreatite, hemofilia;

[00334] 15. Recebimento de qualquer produto sob investigação dentro de 30 dias ou 5 meias-vidas antes da dosagem;

[00335] 16. Funcionários da equipe de estudo clínico ou membros da família (parentes de primeiro grau) de tais indivíduos ou qualquer pessoa envolvida no planejamento e/ou condução do estudo. A equipe de estudo clínico refere-se aos funcionários diretamente envolvidos no estudo, aos quais foram delegadas tarefas relacionadas ao estudo;

[00336] 17. Participantes que, na opinião do investigador, não compreendam as informações e procedimentos do estudo, ou não os estariam em conformidade (em particular as restrições do estudo e os riscos envolvidos).

[00337] Cronograma de dosagem:

[00338] O produto sob investigação é administrado todos os dias durante 21 dias por até 3 ciclos da seguinte forma:

- Ciclo 1 (diariamente às 20h do Dia 1 ao Dia 21);
- Ciclo 2 (diariamente às 20h do Dia 29 ao Dia 49);
- Ciclo 3 (diariamente às 20h do Dia 57 ao Dia 77).

[00339] Há uma interrupção do tratamento de 7 dias entre os ciclos para permitir a menstruação.

[00340] O produto investigacional é autoadministrado pelos participantes aproximadamente às 20h (± 1 hora) todas as noites. Os participantes recebem instruções de dosagem e importantes instruções de aplicação.

[00341] Os participantes registram detalhes da aplicação do produto sob investigação em um cartão diário para monitorar a

conformidade. Os participantes também devem anotar em seu cartão de diário se houver algum desperdício / derramamento.

[00342] Os participantes são obrigados a trazer seu produto de investigação e cartão diário para cada visita ao local do estudo. Os tubos devem ser pesados antes de serem dispensados ao participante e novamente a cada visita clínica para avaliar a conformidade.

[00343] Não há requisitos de jejum associados ao momento da aplicação do produto experimental.

[00344] Avaliações de Segurança

[00345] As avaliações de segurança a seguir são realizadas em pontos de tempo descritos no Cronograma de Eventos, consulte a Tabela 12.

- Histórico medico
- Exame Físico
- Sinais vitais
- Peso e altura corporal
- Eletrocardiograma de 12 derivações
- Testes de segurança de laboratório clínico (hematologia, bioquímica, urinálise, microbiologia vaginal, sorologia viral, teste de drogas de abuso, teste de álcool, teste de gravidez)

[00346] Avaliações de eficácia

[00347] A eficácia do produto sob investigação é avaliada por melhorias nas anormalidades citológicas do colo uterino. As avaliações de eficácia são realizadas em pontos de tempo descritos no Cronograma de Eventos, consulte a Tabela 12.

- Avaliação visual colposcópica
- Biópsia colposcópica
- Amostragem Citológica
- Genotipagem HPV

Tabela 12

	Triagem	**Tratamento Ciclo 1 (todos os participantes)**					**Tratamento Ciclo 2 (Tratamento Ciclo 1 somente não respondentes)**					**Tratamento Ciclo 3 (Tratamento Ciclo 1 e 2 somente não respondentes)**					**Pós-avaliação de tratamento / visita de rescisão antecipada**
Dia	-28 a 0	1	8	15	22	28	29	36	43	50	56	57	64	71	78	84	6 semanas após última dose da composição
Frequentar local de estudo	X	X				X					X					X	X
Acompanhamento por telefone			X	X	X			X	X	X			X	X	X		
Consentimento informado	X																
Inclusão/ Critério de exclusão	X	X															
Demografia	X																
Histórico	X																

Medicação																	
Exame físico	X																X
Sinais vitais	X	X				X					X					X	X
Peso, altura	X																
ECG de segurança de 12 derivações	X																
Teste de alcoolemia	X																
Tela de drogas de abuso	X	X															
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematologia	X					X					X					X	X
Bioquímica	X					X					X					X	X
Sorologia	X																

Urináli-se	X					X					X					X	X
Teste de gravidez	X					X					X					X	X
Microbiologia vaginal	X					X					X					X	X
PH Vaginal	X					X					X					X	X
Coleta Papanicolaou	X																X
Genotipagem de HPV	X																X
Avaliação visual da col-poscopia	X					X					X					X	X
Biópsia Colposcópica	X																X
Produto investi-gacional dispensado		X				X					X						
Adminis-tração de compostos		X	X	X			X	X	X			X	X	X			
Diário do		X-	--	--	--	X	--	--	--	--	X	--	--	--	--	X	

partici-pante / conclusão		----	-	-	-		-	-	-	-		-	-	-	-		
Revisão cartão do diário do parti-cipante e questio nário						X					X					X	
Revisão produto investi-gacional						X					X					X	

10.3 Resultados

[00348] Resultados preliminares para um sujeito com CIN1 na triagem (que recebeu 21 dias de composição, nenhuma dose perdida):

(A) Sujeito teve leve irritação e coceira vaginal pensado para 21 dias, mas isso diminuiu.

(B) O sujeito teve avaliação visual de colposcopia após 21 dias e nenhuma lesão pôde ser detectada.

[00349] Plano: como a condição havia regredido, a avaliação clínica sentiu que não havia necessidade de continuar para o ciclo 2. O sujeito será acompanhado com consulta de final de estudo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica formulada para aplicação tópica caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de lopinavir e ritonavir em um veículo farmaceuticamente aceitável e em que a razão em peso (p/p) de lopinavir: ritonavir está entre 9:1 e 18:1.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser para uso como um medicamento para tratar e/ou inibir o desenvolvimento ou progressão de câncer cervical e distúrbios proliferativos benignos do colo do útero.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz de lopinavir e ritonavir para o tratamento de uma infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) com ou sem patologia anormal concomitante.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por ser para uso como um medicamento para tratar e/ou inibir o desenvolvimento de neoplasias em estágio inicial.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por ser para uso como medicamento para tratar ou prevenir o desenvolvimento de neoplasias cervicais relacionadas ao HPV.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por lopinavir e ritonavir estarem incluídos em uma proporção de peso (p/p) entre 10:1 e 16:1.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por lopinavir e ritonavir estarem incluídos em uma proporção de peso de cerca de 11:1 a 16:1.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por lopinavir e ritonavir estarem incluídos em uma proporção de peso de cerca de 12:1.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada por a composição ser formulada como uma pomada, gel, pasta, creme, loção, óvulo, cápsula mole, supositório, pessário ou qualquer combinação dos mesmos.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por o veículo farmaceuticamente aceitável ser uma pomada.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por a composição ser uma composição anidra para aplicação tópica que compreende:

(a) lopinavir e ritonavir em uma proporção de peso entre 9:1 e 18:1; e

(b) um agente mucoadesivo hidrofílico;

- em que após administração tópica da composição anidra a um local de aplicação, a composição anidra se transforma em uma composição mucoadesiva.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por o agente mucoadesivo ser hidroxipropilmetilcelulose.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada por compreender ritonavir, lopinavir, hidroxipropilmetilcelulose, ácido oleico, ácido esteárico; e hidroxitolueno butilado.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por compreender:

(a) um ácido graxo livre insaturado;

(b) um agente de reforço; e

(c) lopinavir e ritonavir em uma proporção de peso entre 9:1 e 18:1;

- em que o ácido graxo livre insaturado está presente a um nível de pelo menos 20% em peso do peso total da composição farmacêutica e em que a composição farmacêutica é um semissólido à temperatura ambiente.

15. Método de tratamento e/ou inibição do desenvolvimento ou progressão de cânceres cervicais e distúrbios proliferativos benignos do colo do útero em um sujeito que necessite de tal tratamento ou inibição, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14 para o referido assunto.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o câncer ou distúrbio ser causado ou induzido por um vírus do papiloma humano (HPV).

17. Método de tratamento de um paciente com displasia do colo do útero relacionada ao HPV, caracterizado por compreender a administração intravaginal ao referido paciente de uma dose terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a composição farmacêutica reduzir a gravidade da displasia relacionada ao HPV.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a gravidade da displasia relacionada ao HPV ser reduzida de CIN3 para CIN2, de CIN3 para CIN1, de CIN3 para HPV negativo, de CIN2 para CIN1, de CIN2 para HPV negativo ou de CIN1 para HPV negativo.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado por a composição induzir apoptose de células infectadas por HPV.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado por o paciente ter uma citologia cervical de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL).

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por a composição reduzir a citologia cervical de HSIL para uma citologia normal, de HSIL para ACSUS, de HSIL para LSIL, de ACSUS para uma citologia normal ou de LSIL para uma citologia normal.

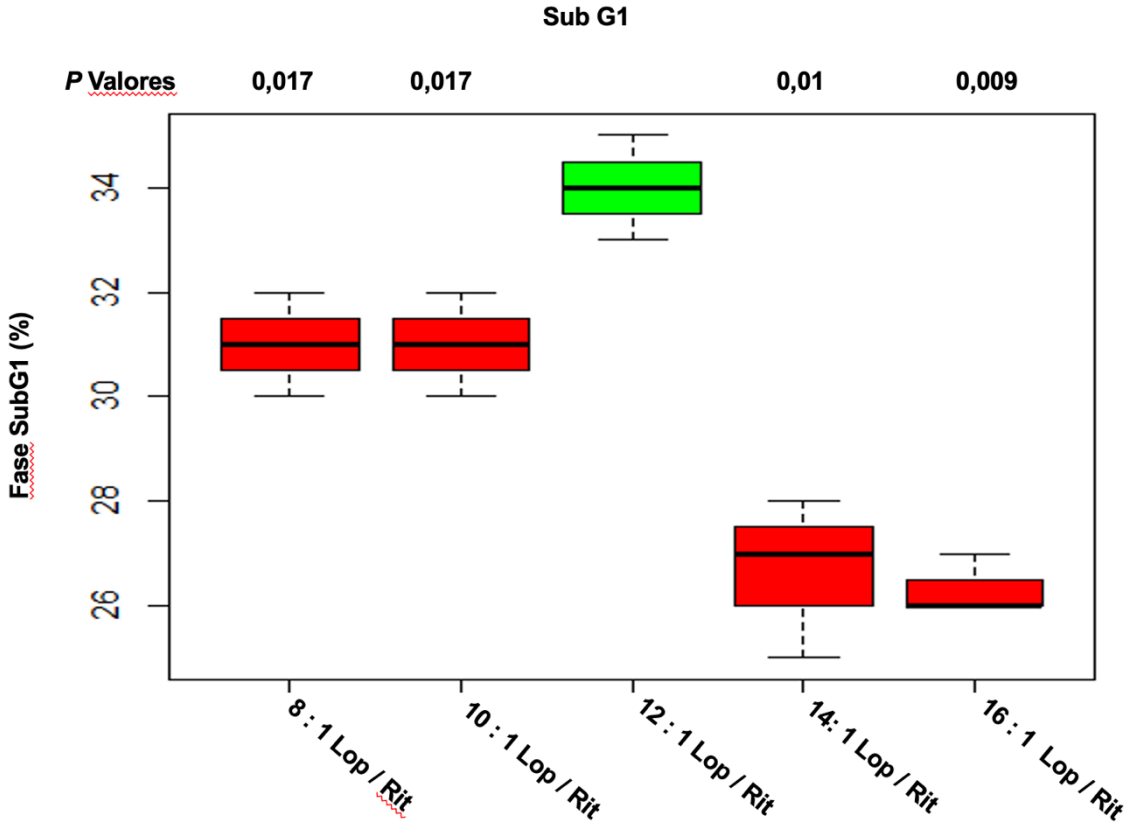

Sub G1
P Valores
0,017
0,017
0,01
0,009
Fase SubG1 (%)
26
28
30
32
34
8 : 1 Lop / Rit
10 : 1 Lop / Rit
12 : 1 Lop / Rit
14: 1 Lop / Rit
16 : 1 Lop / Rit

FIGURA 1

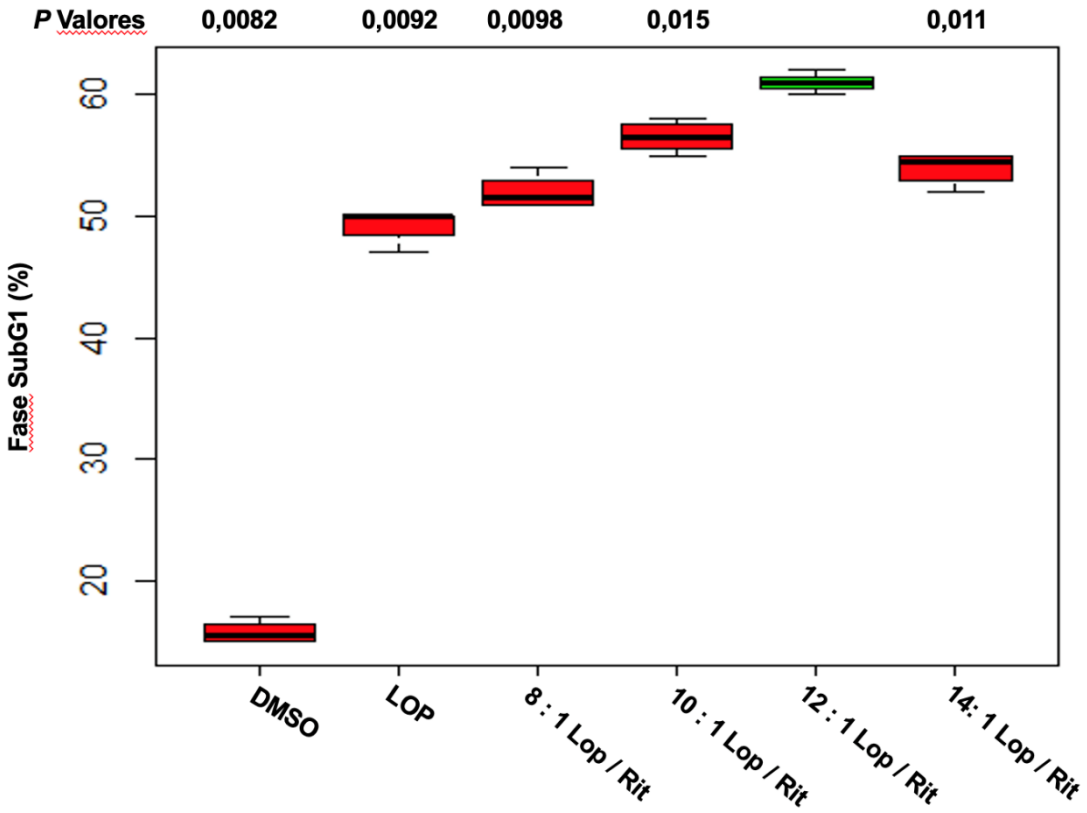

P Valores
0,0082
0,0092
0,0098
0,015
0,011
Fase SubG1 (%)
20
30
40
50
60
DMSO
LOP
8 : 1 Lop / Rit
10 : 1 Lop / Rit
12 : 1 Lop / Rit
14: 1 Lop / Rit

FIGURA 2 (A)

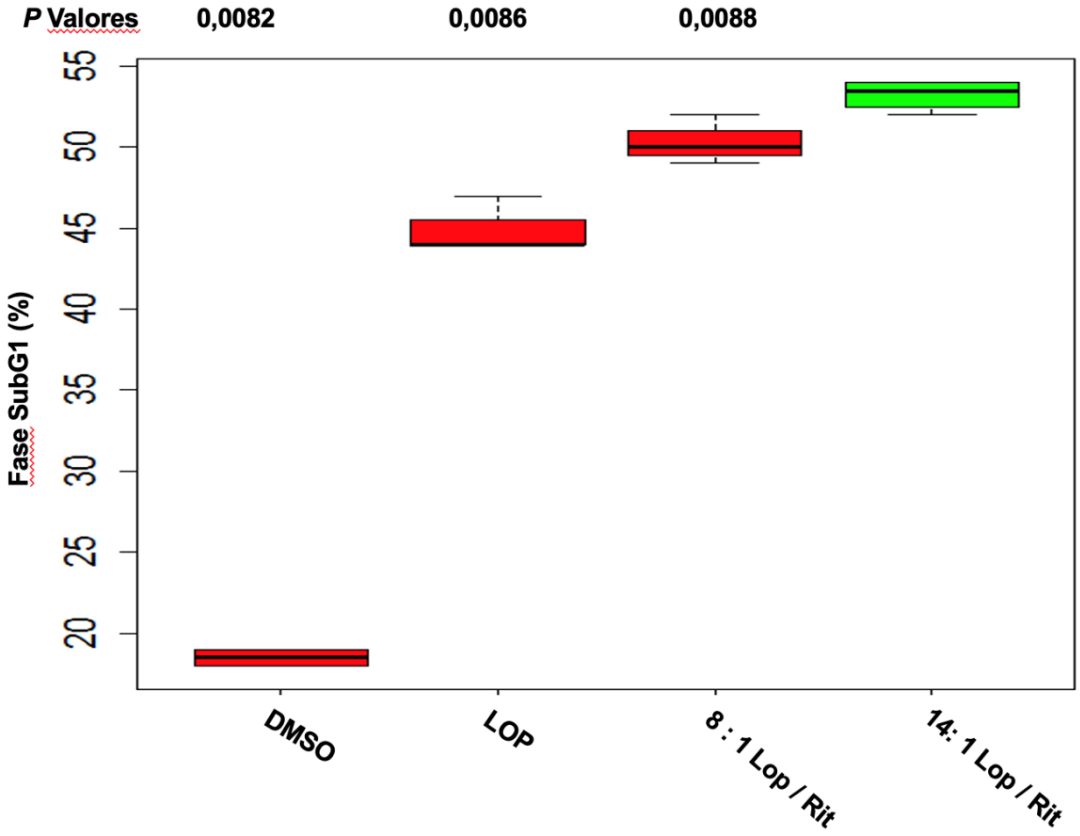

P Valores
0,0082
0,0086
0,0088
Fase SubG1 (%)
20
25
30
35
40
45
50
55
DMSO
LOP
8 : 1 Lop / Rit
14: 1 Lop / Rit

FIGURA 2 (B)

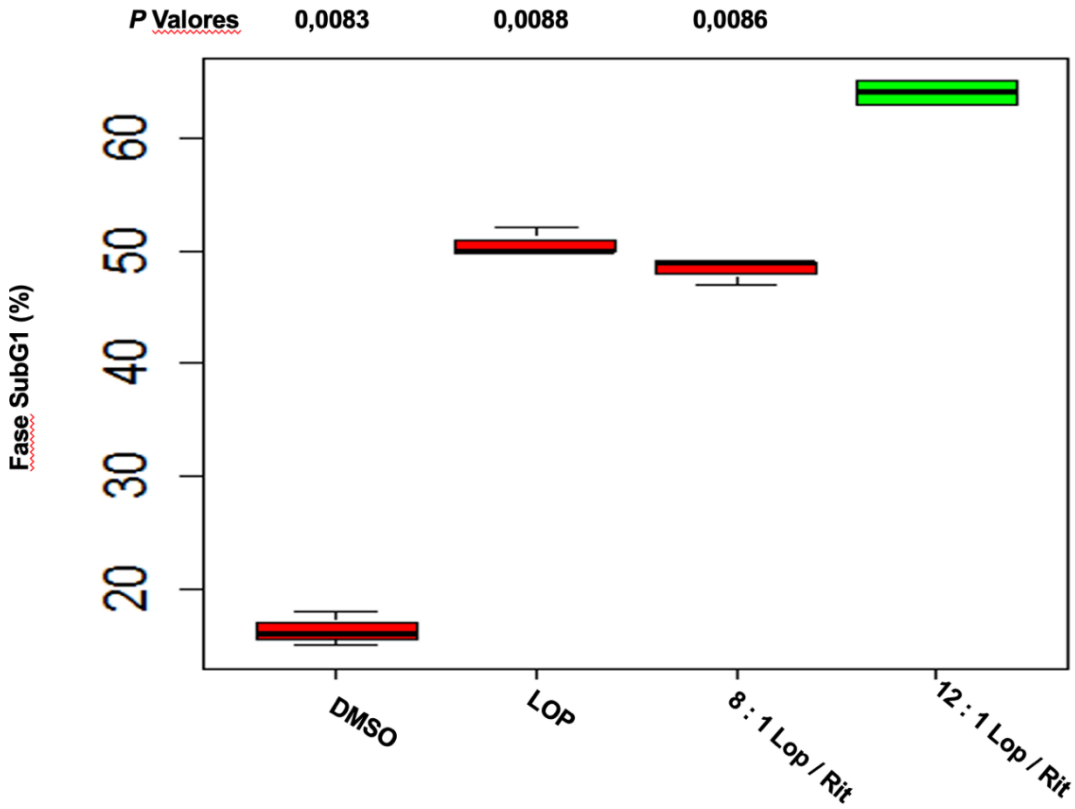

P Valores
0,0083
0,0088
0,0086
Fase SubG1 (%)
20
30
40
50
60
DMSO
LOP
8 : 1 Lop / Rit
12 : 1 Lop / Rit

FIGURA 3 (A)

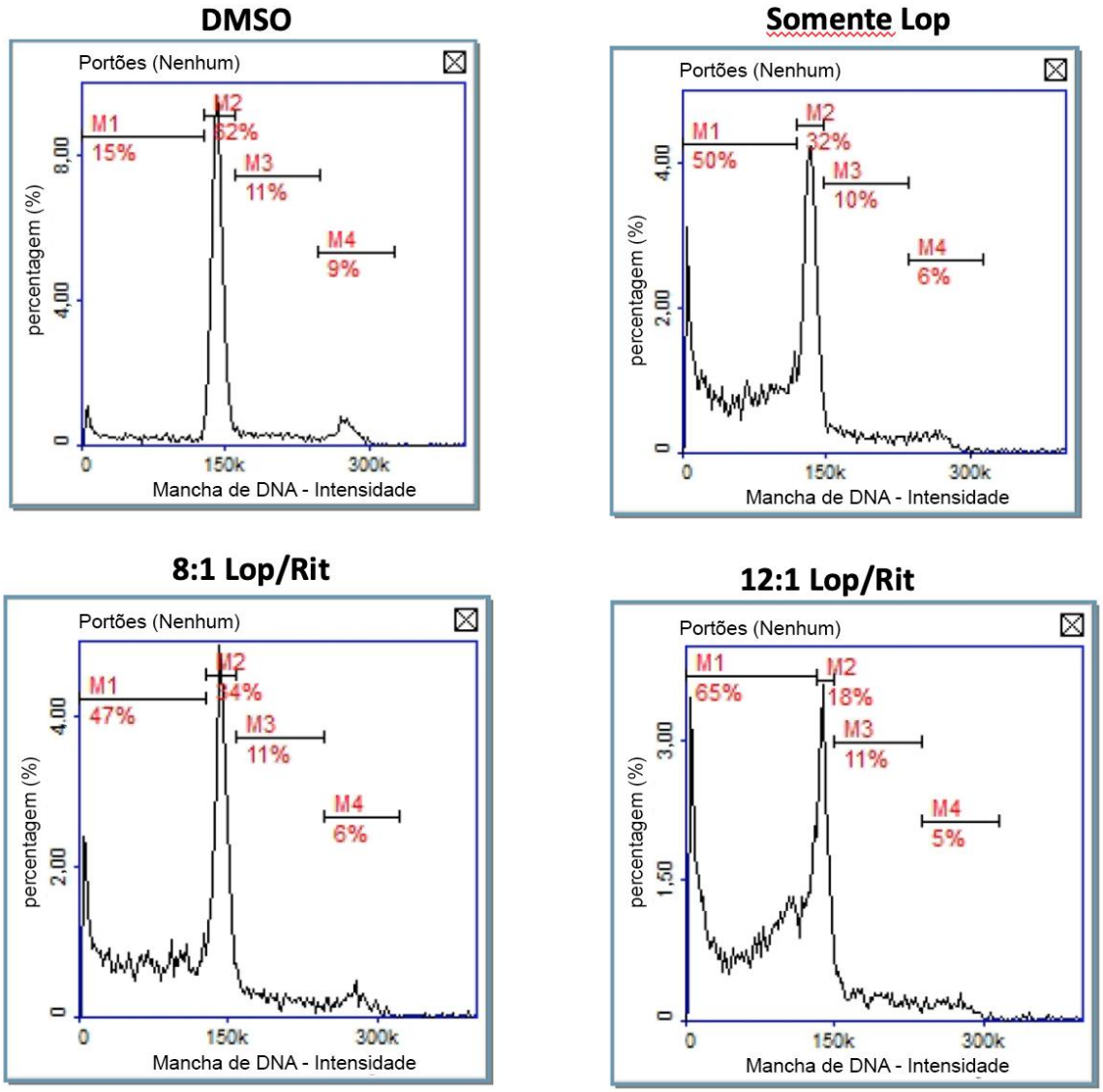

DMSO
Portões (Nenhum)
M1
15%
M2
32%
M3
11%
M4
9%
percentagem (%)
8,00
4,00
0
0
150k
300k
Mancha de DNA - Intensidade
Somente Lop
Portões (Nenhum)
M1
50%
M2
32%
M3
10%
M4
6%
percentagem (%)
4,00
2,00
0
0
150k
300k
Mancha de DNA - Intensidade
8:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1
47%
M2
34%
M3
11%
M4
6%
percentagem (%)
4,00
2,00
0
0
150k
300k
Mancha de DNA - Intensidade
12:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1
65%
M2
18%
M3
11%
M4
5%
percentagem (%)
3,00
1,50
0
0
150k
300k
Mancha de DNA - Intensidade

FIGURA 3 (B)

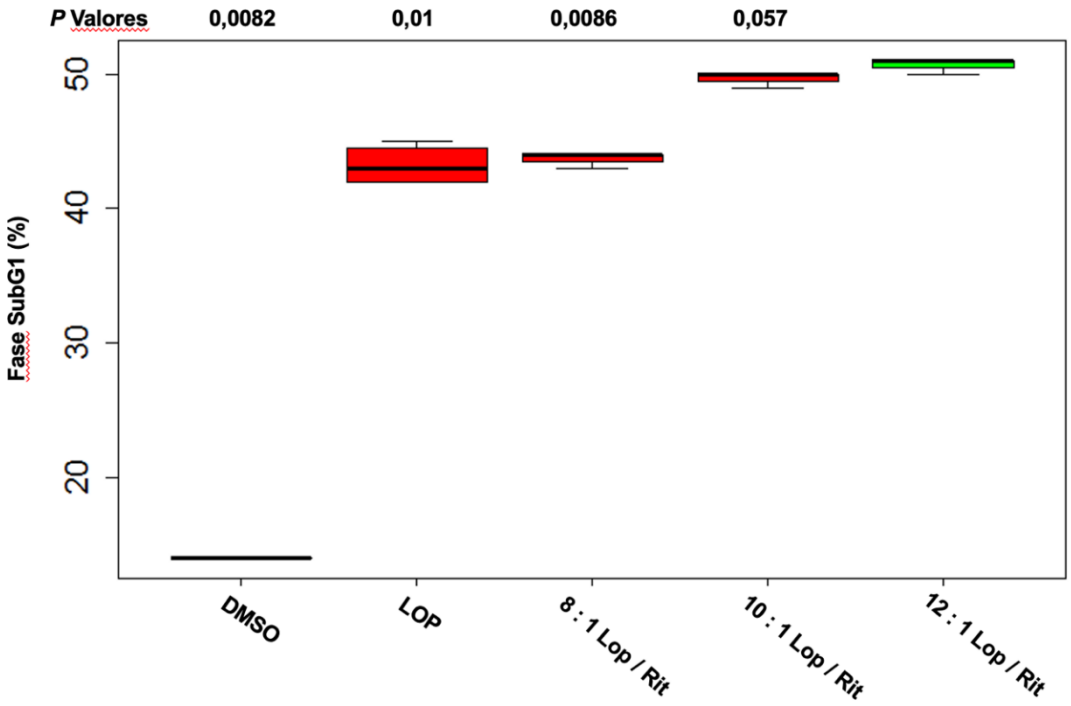

P Valores
0,0082
0,01
0,0086
0,057
Fase SubG1 (%)
20
30
40
50
DMSO
LOP
8 : 1 Lop / Rit
10 : 1 Lop / Rit
12 : 1 Lop / Rit

FIGURA 4

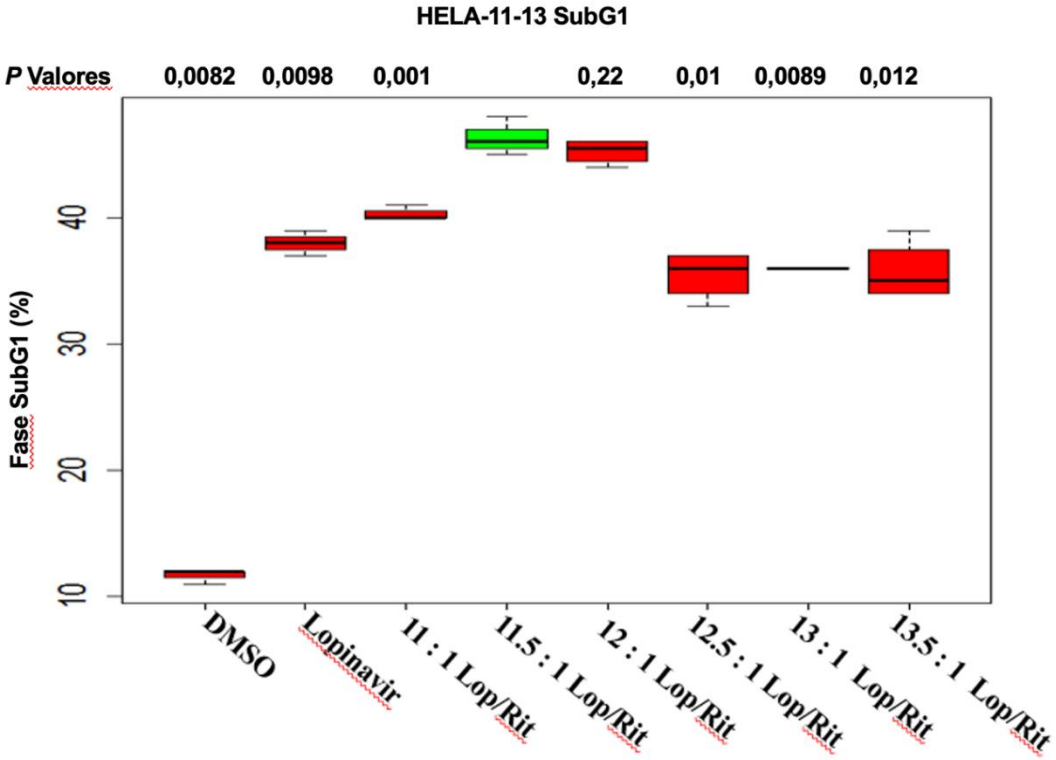

HELA-11-13 SubG1
P Valores
0,0082
0,0098
0,001
0,22
0,01
0,0089
0,012
Fase SubG1 (%)
10
20
30
40
DMSO
Lopinavir
11 : 1 Lop/Rit
11,5 : 1 Lop/Rit
12 : 1 Lop/Rit
12,5 : 1 Lop/Rit
13 : 1 Lop/Rit
13,5 : 1 Lop/Rit

FIGURA 5 (A)

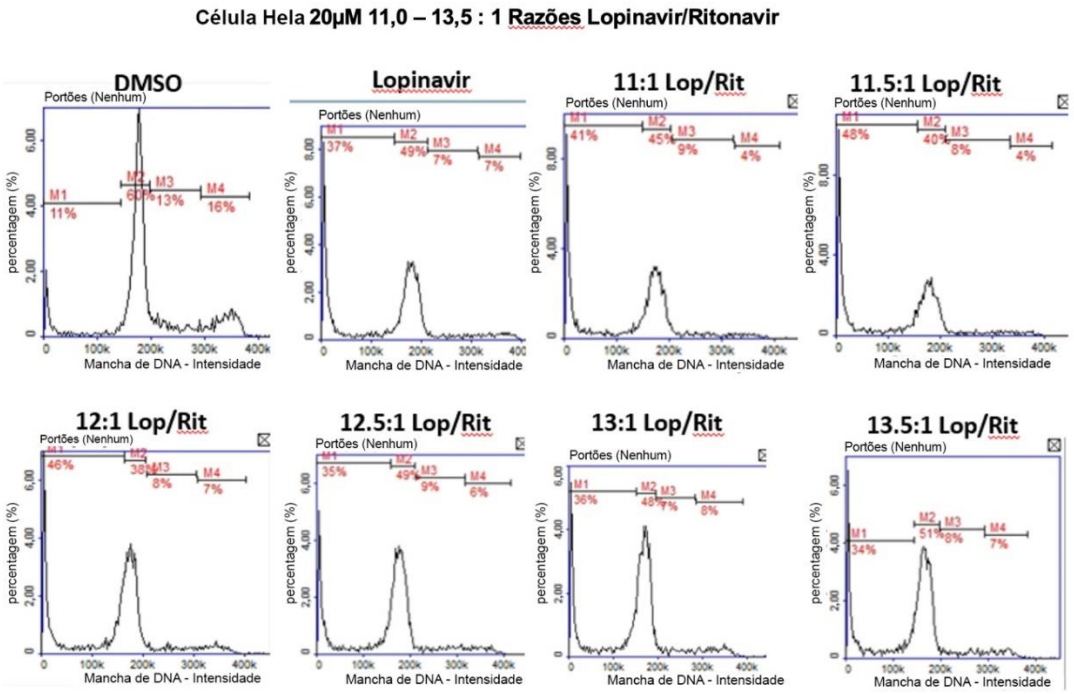

Célula Hela 20µM 11,0 – 13,5 : 1 Razões Lopinavir/Ritonavir
DMSO
Portões (Nenhum)
M1 11%
M2 60%
M3 13%
M4 16%
Lopinavir
Portões (Nenhum)
M1 37%
M2 49%
M3 7%
M4 7%
11:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 41%
M2 45%
M3 9%
M4 4%
11.5:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 48%
M2 40%
M3 8%
M4 4%
12:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 46%
M2 38%
M3 8%
M4 7%
12.5:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 35%
M2 49%
M3 9%
M4 6%
13:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 36%
M2 48%
M3 7%
M4 8%
13.5:1 Lop/Rit
Portões (Nenhum)
M1 34%
M2 51%
M3 8%
M4 7%
percentagem (%)
Mancha de DNA - Intensidade

FIGURA 5 (B)

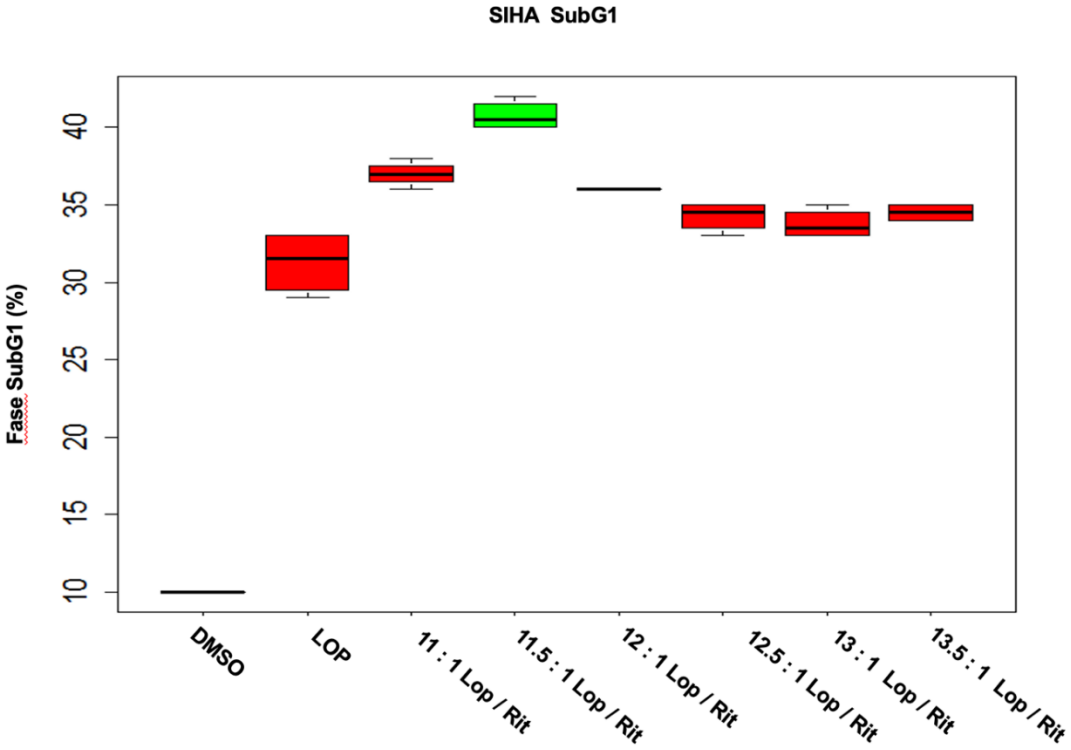

SIHA SubG1
Fase SubG1 (%)
10
15
20
25
30
35
40
DMSO
LOP
11 : 1 Lop / Rit
11.5 : 1 Lop / Rit
12 : 1 Lop / Rit
12.5 : 1 Lop / Rit
13 : 1 Lop / Rit
13.5 : 1 Lop / Rit

FIGURA 6

RESUMO

"LOPINAVIR E RITONAVIR PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO COLO DO ÚTERO"

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas formuladas para aplicação tópica que são úteis no tratamento de patologias relacionadas ao HPV e, em particular, no tratamento de condições pré-malignas e malignas do colo do útero. As composições compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de lopinavir e ritonavir em um veículo farmaceuticamente aceitável e em que a proporção em peso (p/p) de lopinavir: ritonavir está entre 9: 1 e 18: 1.