

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 058**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01) A61K 9/10	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01) A61K 9/107	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01) A61K 9/12	(2006.01)
A61K 31/191	(2006.01) A61K 9/14	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01) A61K 47/02	(2006.01)
A61K 33/04	(2006.01) A61K 47/38	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01) A61K 47/12	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/06	(2006.01)	
A61K 9/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2021 PCT/EP2021/055230**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2021 WO21175877**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2021 E 21709400 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 4084788**

54 Título: **Composición para su uso en el tratamiento de las anomalías de las células cervicales que comprende compuesto de selenita y ácido**

30 Prioridad:

03.03.2020 EP 20160817

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2024

73 Titular/es:

**SELO MEDICAL GMBH (100.0%)
Moosham 29
5585 Unternberg, AT**

72 Inventor/es:

FUCHS, NORBERT

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 976 058 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para su uso en el tratamiento de las anomalías de las células cervicales que comprende compuesto de selenita y ácido

5

La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de las anomalías de las células cervicales.

10

La citología cervical (también conocida como prueba de Papanicolaou o frotis de Papanicolaou) es una práctica ampliamente utilizada para detectar procesos potencialmente precancerosos y cancerosos en el cuello uterino de las pacientes. Normalmente, las anomalías de las células cervicales se clasifican según el sistema Bethesda (véase Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer; 2015.). Tales anomalías incluyen células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, por sus siglas en inglés), células escamosas atípicas - no pueden excluir HSIL (ASC-H), células glandulares atípicas (AGC, por sus siglas en inglés), lesión escamosa intraepitelial de grado bajo (LSIL, por sus siglas en inglés) y lesión escamosa intraepitelial de grado alto (HSIL, por sus siglas en inglés), entre otras. Se sabe que estas anomalías pueden mejorar, pero también deteriorarse con el tiempo. En este sentido, la remisión se define como una recuperación completa de los resultados citológicos anormales, la regresión se define como una mejora de los resultados citológicos (por ejemplo, de HSIL a LSIL o ASC-US, o de LSIL a ASC-US), la persistencia se define como la ausencia de cambios citológicos y la progresión se define como un empeoramiento de los resultados citológicos (por ejemplo, de ASC-US a ASC-H o LSIL, o de ASC-H a LSIL o de LSIL a HSIL).

15

20

25

Dependiendo de la gravedad de las anomalías de las células cervicales, y por lo general tras un período de "espera vigilante" para evaluar si las anomalías remitirán o retrocederán espontáneamente (o, de lo contrario, persistirán o incluso progresarán), se recomiendan las intervenciones quirúrgicas de acuerdo con las pautas de tratamiento habituales. Los procedimientos típicos incluyen la escisión cónica, la crioterapia, el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés) o escisión con asa grande de la zona de transformación cervical (LLETZ, por sus siglas en inglés).

30

Como toda intervención quirúrgica conlleva un cierto riesgo para la salud, existe la necesidad de intervenciones no quirúrgicas para reducir las tasas de progresión de las anomalías de las células cervicales, con el fin de reducir la necesidad de la cirugía o al menos la invasividad de la cirugía en caso que dicha intervención fuera necesaria.

35

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un tratamiento no quirúrgico, que reduzca las tasas de progresión de las anomalías de las células cervicales.

40

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto que contiene selenita y un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido carbónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido clorhídrico, los ácidos de frutas (por ejemplo, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido oxálico y el ácido fumárico, en particular el ácido cítrico) y las mezclas de los mismos. La composición es para su uso en la reducción de la progresión de las anomalías de las células cervicales (típicamente determinado por la citología cervical) en una paciente. La composición se aplica por vía intravaginal a la paciente. La paciente es p16-positiva y Ki-67-positiva (es decir, p16/Ki-67-doble-positiva) al menos en una región del cuello uterino, y/o al menos una parte de las anomalías de las células cervicales es p16-positiva y Ki-67-positiva (es decir, p16/Ki-67-doble-positiva).

45

50

En el curso de la presente invención, se encontró sorprendentemente que la composición farmacéutica no solo es eficaz para aumentarla remisión y regresión de las anomalías de las células cervicales, sino que también para reducir de manera importante la progresión de las anomalías de las células cervicales. Esto se confirmó a través de un ensayo clínico controlado (ver ejemplo 2).

55

Aunque la composición farmacéutica se describió previamente para su uso contra otras indicaciones terapéuticas, estas divulgaciones no anticipan ni sugieren la presente invención:

60

La Patente US 2003/0180387 A1 se refiere a un método para incrementar el potencial antioxidante de las soluciones acuosas que contienen selenio. Se describió que una preparación que comprende una forma de selenio, principalmente selenita, farmacéuticamente administrable o compatible con los alimentos, y un ácido farmacéuticamente aceptable o compatible con los alimentos, seleccionado del ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido carbónico, varios ácidos de las frutas y mezclas de los mismos, se puede utilizar para prevenir o tratar infecciones por herpes simple, entre otras muchas indicaciones. Sin embargo, el documento no divulga la aplicación intravaginal ni que el órgano objetivo sea el cuello uterino ni la indicación terapéutica inventiva.

65

La Patente US 2005/0048134 A1 se refiere al uso de un compuesto que contiene selenita para administración

tópica o bucal. El tratamiento o profilaxis de infecciones con virus del papiloma, particularmente en la región genital, se describe como uno entre muchas indicaciones. Sin embargo, el documento no divulga la aplicación intravaginal ni que el órgano objetivo sea el cuello uterino ni la indicación terapéutica inventiva.

5 La Patente US 2013/0323328 A1 (también publicada como Patente WO 2012/109685 A1) se refiere a una preparación farmacéutica que contiene selenita o compuestos que contienen selenita para el tratamiento de displasia cervical o carcinomas. Sin embargo, el documento no divulga al menos la indicación terapéutica inventiva.

10 En una realización particularmente preferente de la presente invención, las anomalías de las células cervicales que serán tratadas se seleccionan de ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL y HSIL, preferentemente de ASC-US, ASC-H, AGC y LSIL, más preferentemente de ASC-US, ASC-H y AGC, aún más preferentemente de ASC-US y ASC-H, en particular de ASC-US, todo según el sistema Bethesda (véase también la explicación y la cita de libros anteriores).

15 En realizaciones, la paciente tiene anomalías de las células cervicales seleccionadas de ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL y HSIL, preferentemente de ASC-US, ASC-H, AGC y LSIL, más preferentemente de ASC-US, ASC-H y AGC, aún más preferentemente de ASC-US y ASC-H, en particular de ASC-US; en particular determinado por la citología cervical (especialmente de dicha región del cuello uterino).

20 De acuerdo con una realización, dicha progresión de anomalías de las células cervicales comprende (o: además se define como) al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL, un cambio de ASC-US a HSIL, un cambio de ASC-H a AGC, un cambio de ASC-H a LSIL, un cambio de ASC-H a HSIL, un cambio de AGC a LSIL, un cambio de AGC a HSIL y un
 25 cambio de LSIL a HSIL, preferentemente al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL, un cambio de ASC-US a HSIL, un cambio de ASC-H a AGC, un cambio de ASC-H a LSIL y un cambio de ASC-H a HSIL, más preferentemente al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL y un cambio de ASC-US a HSIL, en particular al menos un cambio de ASC-US a ASC-H y un cambio de ASC-US a LSIL.
 30 Preferentemente, dicho cambio se determina al cabo de al menos 30 días, preferentemente al menos 60 días, más preferentemente al menos 90 días, aún más preferentemente al menos 120 días, aún más preferentemente al menos 150 días o aún más preferentemente al menos 180 días tras el cribado inicial, el cual, por ejemplo, se puede realizar cuando empieza el tratamiento inventivo.

35 En el contexto de la presente invención, reducir la progresión se define preferentemente como que no comprendiendo el aumento de la remisión e aumentar la regresión.

p16 (también conocida como p16INK4a o inhibidor de cinasa 2A dependiente de ciclina) es una proteína codificada por el gen CDKN2A en humanos. La sobreexpresión de p16 es un biomarcador de mayor riesgo
 40 de cáncer cervical. Ki-67 (también conocida como Ki-67 o MKI67) es una proteína codificada por el gen MKI67 en humanos. Ki-67 es un biomarcador de la proliferación celular. Ambos biomarcadores pueden analizarse, por ejemplo, con la prueba de CINtec® PLUS (Roche, Suiza), la cual es un ensayo citológico aprobado, comercialmente disponible (véase, por ejemplo, Ravarino, A., et al. (2012). CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. American
 45 Journal of Clinical Pathology, 138(5), 652-656). La tinción dual p16/Ki-también se divulga en Schmidt, Dietmar, et al. "p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study." Cancer cytopathology 119.3 (2011): 158-166.

50 Durante el curso de la presente invención, se encontró que la terapia inventiva es especialmente eficaz para reducir la progresión de anomalías de las células cervicales cuando están asociadas a los biomarcadores p16 y Ki-67. Por consiguiente, la paciente es p16-positiva, preferentemente p16-positiva y Ki-67-positiva, al menos en una región del cuello uterino (y/o al menos una parte de las anomalías de las células cervicales es p16-positiva y Ki-67-positiva). Preferentemente, la composición farmacéutica se aplica hasta que la
 55 paciente sea p16-negativa, preferentemente p16-negativa y Ki-67-negativa, en dicha región (y/o hasta que al menos una parte de las anomalías de las células cervicales sean p16-negativas y/o Ki-67-negativas).

El experto en la materia sabe cómo evaluar si una región del cuello uterino (o al menos una parte de las anomalías de las células) es p16-positiva, por ejemplo, al realizar una biopsia en la región y al utilizar un
 60 ensayo p16 (tal como un ensayo de inmunocitoquímica) conocido en el estado de la técnica. Preferentemente, una muestra de biopsia obtenida de la región del cuello uterino se define como p16-positiva si al menos una célula, preferentemente al menos dos células de unión, más preferentemente al menos tres células de unión, aún más preferentemente al menos cinco células de unión, en particular al menos diez células de unión sobre-expresan p16 en comparación con un tejido sano de control, tal como células de unión
 65 sanas en la muestra de biopsia, preferentemente en donde cada una de dichas células son células epiteliales. En cambio, dicha muestra de biopsia preferentemente se define como p16-negativa si menos de diez células

de unión, preferentemente menos de cinco células de unión, más preferentemente menos de tres células de unión, aún más preferentemente menos de dos células de unión, en particular ninguna célula sobreexpresa p16 en comparación con un tejido sano de control, tal como células de unión sanas en la muestra de biopsia, preferentemente en donde cada una de dichas células son células epiteliales.

5 Además, el experto en la materia sabe cómo evaluar si una región del cuello uterino (o al menos una parte de las anomalías de las células) es Ki-67-positiva, por ejemplo, al realizar una biopsia en la región y al utilizar un ensayo Ki-67 (tal como un ensayo de inmunocitoquímica) conocido en el estado de la técnica. Preferentemente, una muestra de biopsia obtenida de la región del cuello uterino se define
10 como Ki-67-positiva si al menos una célula, preferentemente al menos dos células de unión, más preferentemente al menos tres células de unión, aún más preferentemente al menos cinco células de unión, en particular al menos diez células de unión sobreexpresan Ki-67 en comparación con un tejido sano de control, tal como células de unión sanas en la muestra de biopsia, preferentemente en donde cada una de dichas células son células epiteliales. En cambio, dicha muestra de biopsia preferentemente se define
15 como Ki-67-negativa si menos de diez células de unión, preferentemente menos de cinco células de unión, más preferentemente menos de tres células de unión, aún más preferentemente menos de dos células de unión, en particular ninguna célula sobreexpresa Ki-67 en comparación con un tejido sano de control, tal como células de unión sanas en la muestra de biopsia, preferentemente en donde cada una de dichas células son células epiteliales.

20 En una realización particular, "p16-positiva y Ki-67-positiva" se define como un resultado positivo en la prueba establecida CINtec® PLUS (Roche, Suiza), especialmente como se indica en la Guía de Interpretación de CINtec® PLUS (Roche, 2016). En esta Guía de Interpretación, un resultado positivo se define como la presencia de al menos una célula epitelial cervical doblemente teñida (el citoplasma se tiñe de marrón (p16) y el núcleo se tiñe de rojo (Ki-67)).
25

En el curso de la presente invención, se descubrió que la composición inventiva es eficaz sorprendentemente a bajas concentraciones de selenio. Por lo tanto, en una realización más preferente, el contenido total de selenio de la composición farmacéutica es de 0,01 mg a 1,25 mg, preferentemente 0,025 mg a 1,00 mg, más
30 preferentemente 0,05 mg a 0,75 mg, aún más preferentemente 0,10 mg a 0,50 mg, aún más preferentemente 0,15 mg a 0,40 mg, especialmente 0,20 mg a 0,30 mg, por 5 mL de la composición. Es evidente que el "contenido total de selenio" no implica que el selenio tenga que estar presente como selenio elemental en la composición. A modo de ejemplo, 0,83 mg de selenito de sodio como el único compuesto que contiene selenio por 5 mL de la composición corresponde a un contenido total de selenio ("contenido
35 equivalente de selenio") de 0,25 mg por 5 mL.

También se encontró que la dosis de selenio por aplicación puede ser baja y seguir siendo eficaz. De acuerdo con otra realización preferente, la dosis total de selenio es de 0,01 mg a 1,25 mg, preferentemente de 0,025 mg a 1,00 mg, más preferentemente 0,05 mg a 0,75 mg, aún más preferentemente 0,10 mg
40 a 0,50 mg, aún más preferentemente 0,15 mg a 0,40 mg, especialmente de 0,20 mg a 0,30 mg por aplicación. Es evidente que el "contenido total de selenio" no implica que el selenio tenga que estar presente como selenio elemental en la dosis. A modo de ejemplo, 0,83 mg de selenito de sodio como el único compuesto que contiene selenio de una dosis unitaria aplicada corresponde a una dosis total de selenio ("dosis equivalente de selenio") de 0,25 mg por aplicación.
45

Para aumentar la eficacia, se prefiere que la composición farmacéutica sea aplicada al menos una vez al día, preferentemente durante al menos 30 días, más preferentemente durante al menos 60 días, aún más preferentemente durante al menos 90 días.

50 Se encontró que esa aplicación de la composición de solo una vez al día es adecuada para obtener eficacia. Ya que esto reduce más el riesgo de efectos secundarios en comparación con varias aplicaciones por día, una realización adicional preferente se refiere a la composición farmacéutica inventiva para su uso, en donde la composición se aplica una vez al día, de preferentemente durante al menos 30 días, más preferentemente durante al menos 60 días, aún más preferentemente durante al menos 90 días.
55

La aplicación de la composición farmacéutica se puede interrumpir durante la menstruación de la paciente.

60 La composición farmacéutica para su uso según la presente invención puede adicionalmente contener otros ingredientes adecuados y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención contiene selenita en la forma de selenito de sodio (la cual en su mayoría está presente como un compuesto de pentahidrato, el cual empieza a liberar agua cristalina a los 40 °C).

65 En otra realización preferente de la presente invención, la composición contiene uno o más ácidos en una cantidad total de entre 1 mg a 10 g de ácido, muy preferentemente de entre 10 mg a 5 g de ácido, en

particular de entre 100 mg y 1 g de ácido, por 100 g de la composición (en particular si el ácido se agrega en su forma sólida). Alternativamente, el ácido también se puede agregar en su forma líquida (por ejemplo, con agua, es decir, como una solución acuosa). El agua y las soluciones acuosas, respectivamente, que contienen opcionalmente otros ingredientes, se pueden añadir a la composición de acuerdo con la presente invención en una cantidad de entre 0 y (aproximadamente) 99,9 g, preferentemente de entre 50 y 99 g, en particular de entre 80 y 98 g, por 100 g de la composición.

De acuerdo con otra realización preferente, la composición está presente en la forma de un gel, una suspensión, una emulsión, un supositorio tal como cápsulas de gelatina o cápsulas libres de gelatina, un spray o un polvo.

Cuando se presenta en forma de gel, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención preferentemente contiene un agente gelificante. Se pueden utilizar agentes gelificantes acuosos tanto inorgánicos como orgánicos como un agente gelificante. Particularmente los agentes gelificantes adecuados son derivados de celulosa, en particular, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y, en particular, hidroxietilcelulosa. Preferentemente, los agentes gelificantes, en particular hidroxietilcelulosa, se utilizan a una concentración total de entre 0,1 g y 30 g, muy preferentemente de entre 0,5 g y 5 g, en particular de entre 1 g y 3 g, por 100 g de la composición.

Una realización más particularmente preferente de la composición para su uso según la presente invención, especialmente cuando la composición está presente en forma de gel, contiene dióxido de silicio, en particular dióxido de silicio altamente dispersado, por ejemplo, según la Patente WO 2001/85852 A1, como un medio de suspensión tecnológico y/o como un adsorbente. Preferentemente, se usa una cantidad de entre 100 mg y 50 g, más preferentemente de entre 500 mg y 10 g, en particular de entre 1 g y 5 g, de SiO₂ por 100 g de la composición.

La composición para su uso según la presente invención preferentemente tiene un valor de pH de menos de 7,0, más preferentemente de menos de 5,0, en particular de entre 4,0 y 2,5.

Ventajosamente, la composición puede contener otros excipientes y/u otros ingredientes activos, en particular sustancias tampón, agentes colorantes, estabilizadores, conservantes, sustancias portadoras o combinaciones de los mismos. Los ejemplos preferentes de conservantes son el sorbato de potasio y el benzoato de sodio.

Además, la composición puede comprender adicionalmente otros agentes activos tales como antibióticos, agentes antivirales, antimicóticos, inhibidores del dolor, agentes antiinflamatorios o combinaciones de los mismos.

La presente invención también se refiere a la composición para su uso en la reducción de la progresión de las anomalías de las células cervicales en una paciente (en donde la paciente es p16-positiva y Ki-67-positiva al menos en una región del cuello uterino), que comprende:

- obtener una composición farmacéutica como se define en el presente documento; y
- administrar una cantidad eficaz de la composición a la paciente, en donde la composición se aplica por vía intravaginal.

Normalmente, la paciente necesita el tratamiento inventivo.

De acuerdo con una realización particular, el estado de infección por virus de papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) de dicha región del cuello uterino, preferentemente todo el cuello uterino, de la paciente es desconocido o no se ha determinado. Además, o alternativamente a esto, dicha región del cuello uterino, preferentemente todo el cuello uterino, preferentemente no está infectado con cualquier HPV seleccionado de HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 y HPV58 (preferentemente sin ninguno de los cinco).

Las infecciones por HPV se pueden detectar específicamente, por ejemplo, a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) o ensayos de amplificación mediados por transcripción (TMA, por sus siglas en inglés) de muestras de biopsia tales como frotis cervicales, u otros métodos conocidos en el estado de la técnica, ya que las secuencias de genoma de HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 y HPV58 son conocidas. Las secuencias de genoma de estos tipos de HPV, por ejemplo, se publican en National Center for Biotechnology Information (NCBI) GenBank bajo los siguientes números de acceso: K02718.1 (HPV16), X05015.1 (HPV18), J04353.1 (HPV31), M12732.1 (HPV33) y D90400.1 (HPV58).

En este caso, la paciente que será sometida al tratamiento inventivo es preferentemente mayor de 20 años, más preferentemente mayor que 30 años, aún más preferentemente mayor que 40 años, aún más preferentemente mayor que 50 años. La paciente es un humano.

Se ha observado que el tratamiento inventivo no es tan eficaz en pacientes inmunosuprimidas. Por lo tanto, la paciente preferentemente no es inmunosuprimida. Además, o alternativamente a esto, la paciente preferentemente no tiene cáncer y/o una enfermedad viral crónica (o enfermedad viral crónica distinta a la infección por HPV).

5

En el presente documento, el término "sobrexpresar" o similar con respecto a un gen (producto) A típicamente significa que el nivel de expresión de A (según medido, por ejemplo, por Western Blot o inmunohistoquímica o inmunocitoquímica) por ejemplo, en una muestra de biopsia es mayor que el nivel de expresión de un control apropiado (tal como un tejido sano del mismo tipo), por un factor de al menos 1.2 (es decir, un incremento de al menos 20 %), preferentemente al menos 1,4, más preferentemente al menos 1,6, aún más preferentemente al menos 1,8, especialmente al menos 2,0.

10

La presente invención se ilustra además mediante las siguientes figuras y ejemplos, pero sin limitarse a los mismos.

15

Figura 1: Diferencia en los resultados de citología cervical - Cribado contra 3ra. visita. Un análisis interino mostró que, en comparación con el brazo de control no tratado, la tasa de progresión se redujo considerablemente en el brazo activo tratado con la terapia inventiva (0,0 % en el brazo activo contra 20,7 % en el brazo de control). "en el Cribado": cribado inicial de la paciente, "en la 3ra. Visita": después de 3 x 28 días de tratamiento una vez al día.

20

Figura 2: Diferencia en los resultados de citología cervical - Cribado contra 4a. visita. En comparación con el brazo de control no tratado, la tasa de progresión se mantuvo considerablemente reducida en el brazo activo tratado con la terapia inventiva aún meses después de que el tratamiento ha terminado (1,9 % en el brazo activo contra 19,3 % en el brazo de control) "en el Cribado": cribado inicial del paciente, "en la 4a. Visita": seis meses después del cribado inicial.

25

Figura 3: Mejora del estado de p16/Ki-67. Se observó una tasa de remisión mucho mayor de p16/Ki-67 de doble cepa positiva en el brazo activo tratado con la terapia inventiva, aún meses después de que el tratamiento terminara. "p16/Ki-67 -": negativa determinada con la prueba establecida CINtec® PLUS (Roche, Suiza). "p16/Ki-67 +": positiva determinada con la prueba establecida CINtec® PLUS test (Roche, Suiza).

30

Figuras 4A y 4B: Comparación entre pacientes que fueron p16/Ki-676-negativas en la línea de base (figura 4A) contra pacientes que fueron p16/Ki-67-positivas en la línea de base (figura 4B). Ambos grupos de pacientes se beneficiaron de la terapia inventiva también con respecto al estado de p16/Ki-67; es decir, al mantener el estado de ser p16/Ki-67-negativa o al cambiar el estado de regreso a p16/Ki-67-negativa. Sorprendentemente, para el grupo de pacientes que fueron p16/Ki-67-positivas en la línea de base (figura 4B), el porcentaje de pacientes para los cuales la terapia inventiva logró un beneficio con respecto al estado de p16/Ki-67 durante el período de observación fue mucho mayor, cuando se comparó con el brazo activo respectivo con el brazo de control respectivo. "p16/Ki-67(-)": negativa determinado con la prueba establecida CINtec® PLUS (Roche, Suiza). "p16/Ki-67(+)": positiva determinado con la prueba establecida CINtec® PLUS (Roche, Suiza).

35

40

Ejemplo 1 – Composición farmacéutica para su uso en la reducción de la progresión de las anomalías celulares cervicales

45

La composición es un gel vaginal acuoso que tiene los siguientes ingredientes (por 5 mL de gel):

dióxido de silicio altamente disperso	10,0 mg
ácido cítrico	24,80 mg
selenita sódico	0,83 mg

50

(corresponde a 0.25 mg de equivalente de selenio)

benzoato de sodio	2,50 mg
sorbato de potasio	5,00 mg
hidroxietilcelulosa	100,00 mg
agua	(hasta 5 mL)

Ejemplo 2 – Ensayo clínico controlado

55

El ensayo del presente documento fue un estudio aleatorizado, prospectivo, de etiqueta abierta, con grupo de

control, multi-centros de un tratamiento de 3 x 28 días, una vez al día con la composición del ejemplo 1 (pacientes mujeres, edades 25-60 años, enfermedad viral crónica, cáncer y tratamiento inmunosupresor). La dosis diaria fue de 5 mL de la composición, aplicada por vía vaginal.

- 5 Las sujetas se inscribieron en 3 centros. Se recolectaron citologías cervicales de acuerdo con el procedimiento estándar conocido en el estado de la técnica, se conservaron en un medio líquido específico llamado SurePath® (Becton & Dickinson) y se evaluaron de acuerdo con la clasificación Bethesda. Las muestras además se analizaron con el kit de citología CINtec® PLUS (Roche, Suiza).
- 10 Se condujo un análisis interino después de que aproximadamente 50 % de las pacientes (N = 111; 50 % evaluables por brazo) completó alrededor de 3 meses en el ensayo (ver figura 1). Se condujeron evaluaciones finales con grupos más grandes de pacientes al final del ensayo, 3 meses después de que el tratamiento finalizara (ver, figuras 2 y 3).

15 Resultados

Los datos evaluados demostraron un resultado claramente mejor para las pacientes en el brazo activo para todos los parámetros medidos. Solamente se reportaron pocos efectos secundarios leves.

- 20 En comparación con el brazo de control no tratado, la tasa de progresión se redujo considerablemente en el brazo activo tratado con la terapia inventiva (ver figura 1, 0,0 % en el brazo activo contra 20,7 % en el brazo de control), y siguió reduciendo considerablemente aún meses después de que el tratamiento terminara (ver figura 2, 1,9 % en el brazo activo contra 19,3 % en el brazo de control).

- 25 Además, en comparación con el brazo de control no tratado, se observó una tasa de remisión mucho mayor del p16/Ki-67 doble cepa positiva en el brazo activo tratado con la terapia inventiva (ver figura 3).

- 30 Además, para el grupo de pacientes que fueron p16/Ki-67-positivas en la línea de base, el porcentaje de pacientes para los cuales la terapia inventiva logró un beneficio con respecto al estado de p16/Ki-67 durante el período de observación fue particularmente mayor (ver figuras 4A y 4B), lo cual es sorprendente.

Estos resultados demuestran la adecuación excepcional de la composición para las indicaciones terapéuticas mencionadas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que contiene un compuesto que contiene selenita y un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado del ácido cítrico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido carbónico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido clorhídrico, los ácidos de frutas y las mezclas de los mismos para su uso en la reducción de la progresión de las anomalías de las células cervicales en una paciente, en donde la paciente es p16-positiva y Ki-67-positiva al menos en una región del cuello uterino, en donde la composición se aplica por vía intravaginal.
2. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación 1, en donde dichas anomalías de las células cervicales se seleccionan de ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL y HSIL, preferentemente de ASC-US, ASC-H, AGC y LSIL, más preferentemente de ASC-US, ASC-H y AGC, aún más preferentemente de ASC-US y ASC-H, en particular de ASC-US.
3. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación 1 o 2, en donde la composición se aplica hasta que la paciente se haya vuelto p16-negativa, preferentemente p16-negativa y Ki-67-negativa, en dicha región.
4. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el contenido total de selenio es 0,01 mg a 1,25 mg, preferentemente 0,025 mg a 1,00 mg, más preferentemente 0,05 mg a 0,75 mg, aún más preferentemente 0,10 mg a 0,50 mg, aún más preferentemente 0,15 mg a 0,40 mg, especialmente 0,20 mg a 0,30 mg, por 5 mL de la composición; y/o en donde la dosis total de selenio es 0,01 mg a 1,25 mg, preferentemente 0,025 mg a 1,00 mg, más preferentemente 0,05 mg a 0,75 mg, aún más preferentemente 0,10 mg a 0,50 mg, aún más preferentemente 0,15 mg a 0,40 mg, especialmente 0,20 mg a 0,30 mg, por aplicación.
5. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición se aplica al menos una vez al día, preferentemente durante al menos 30 días, más preferentemente durante al menos 60 días, aún más preferentemente durante al menos 90 días; opcionalmente en donde la aplicación se interrumpe durante la menstruación de la paciente.
6. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición se aplica una vez al día, opcionalmente en donde la aplicación se interrumpe durante la menstruación de la paciente.
7. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la aplicación se interrumpe durante la menstruación de la paciente; y/o en donde la aplicación se interrumpe durante al menos 30 días, más preferentemente durante al menos 60 días, aún más preferentemente durante al menos 90 días después del tratamiento durante al menos 30 días, más preferentemente durante al menos 60 días, aún más preferentemente durante al menos 90 días, opcionalmente en donde la aplicación se interrumpe durante la menstruación de la paciente.
8. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha progresión de anomalías de las células cervicales comprende al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL, un cambio de ASC-US a HSIL, un cambio de ASC-H a AGC, un cambio de ASC-H a LSIL, un cambio de ASC-H a HSIL, un cambio de AGC a LSIL, un cambio de AGC a HSIL y un cambio de LSIL a HSIL, preferentemente al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL, un cambio de ASC-US a HSIL, un cambio de ASC-H a AGC, un cambio de ASC-H a LSIL y un cambio de ASC-H a HSIL, más preferentemente al menos un cambio de ASC-US a ASC-H, un cambio de ASC-US a AGC, un cambio de ASC-US a LSIL y un cambio de ASC-US a HSIL, en particular al menos uno de un cambio de ASC-US a ASC-H y un cambio de ASC-US a LSIL.
9. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición está presente en la forma de un gel, una suspensión, una emulsión, un supositorio tal como cápsulas de gelatina o cápsulas libres de gelatina, un spray o un polvo.
10. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición contiene además dióxido de silicio, preferentemente dióxido de silicio altamente disperso.
11. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición tiene un valor de pH de menos de 7,0, preferentemente de menos de 5,0, en particular de entre 4,0 y 2,5.
12. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico.

13. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto que contiene selenita es selenito de sodio.

- 5 14. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la paciente no tiene cáncer, y/o enfermedad viral crónica o enfermedad viral crónica diferente a la infección por HPV, y/o en donde la paciente no está inmunosuprimida.

Brazo activo Control (n=58)		Citología en la 1ª visita-Pacientes (n)						Diferencia en los resultados de citología cervical- Pacientes (%)					
Categoría de Pacientes (n)	Pacientes (n)	Normal	Reactivo	ASC-US	ASC-H	AGC	LSIL	HSIL	Total	Remisión	Regresión	Persistencia	Progresión
Normal	0												
Reactivo	2		2							100.0%			
ASC-US	14		4	4						71.4%	14.3%	28.6%	
ASC-H	6		2	4						100.0%	66.7%		
AGC	3		1							100.0%			
LSIL	30	12	3	3	1	6				73.3%	33.3%	26.7%	
HSIL	5	1	2			2				100.0%	80.0%		
Total	58	26	5	13	3	1	10	0		73.5%	34.3%	20.7%	0.0%

Brazo control "Espera vigilante" (n=58)		Citología en la 3ra visita-Pacientes (n)						Diferencia en los resultados de citología cervical- Pacientes (%)					
Categoría de Pacientes (n)	Pacientes (n)	Normal	Reactivo	ASC-US	ASC-H	AGC	LSIL	HSIL	Total	Remisión	Regresión	Persistencia	Progresión
Normal	1		1										100.0%
Reactivo	0												
ASC-US	6			2			6					25.0%	75.0%
ASC-H	7	1	1	2	2		1			28.6%	14.3%	28.6%	42.9%
AGC	1						1						100.0%
LSIL	41	5	3	2	2	31	1			22.0%	12.2%	75.6%	2.6%
HSIL	0												
Total	58	6	1	5	4	0	41	1		19.0%	8.6%	60.3%	20.7%

FIG. 1

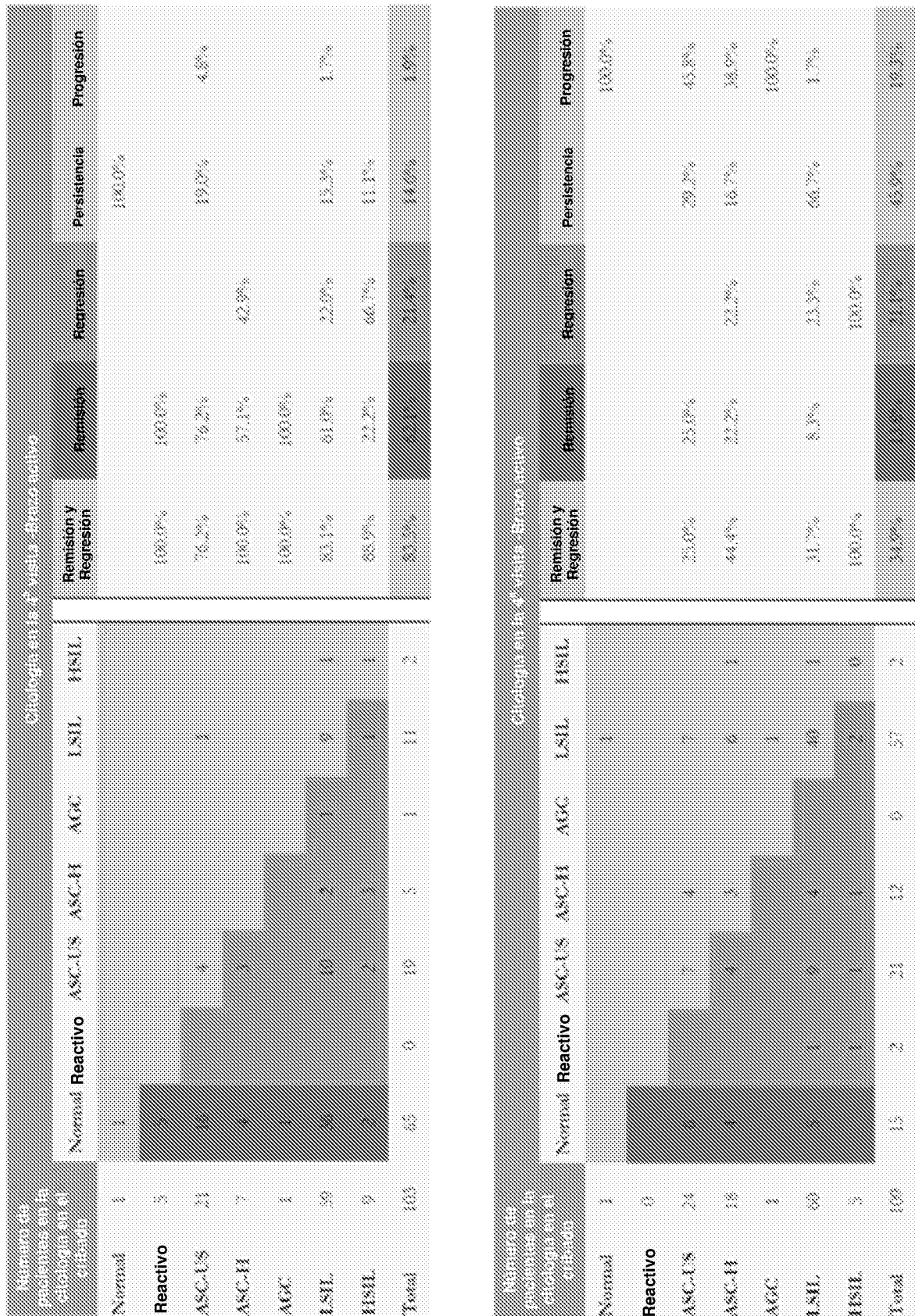


FIG. 2

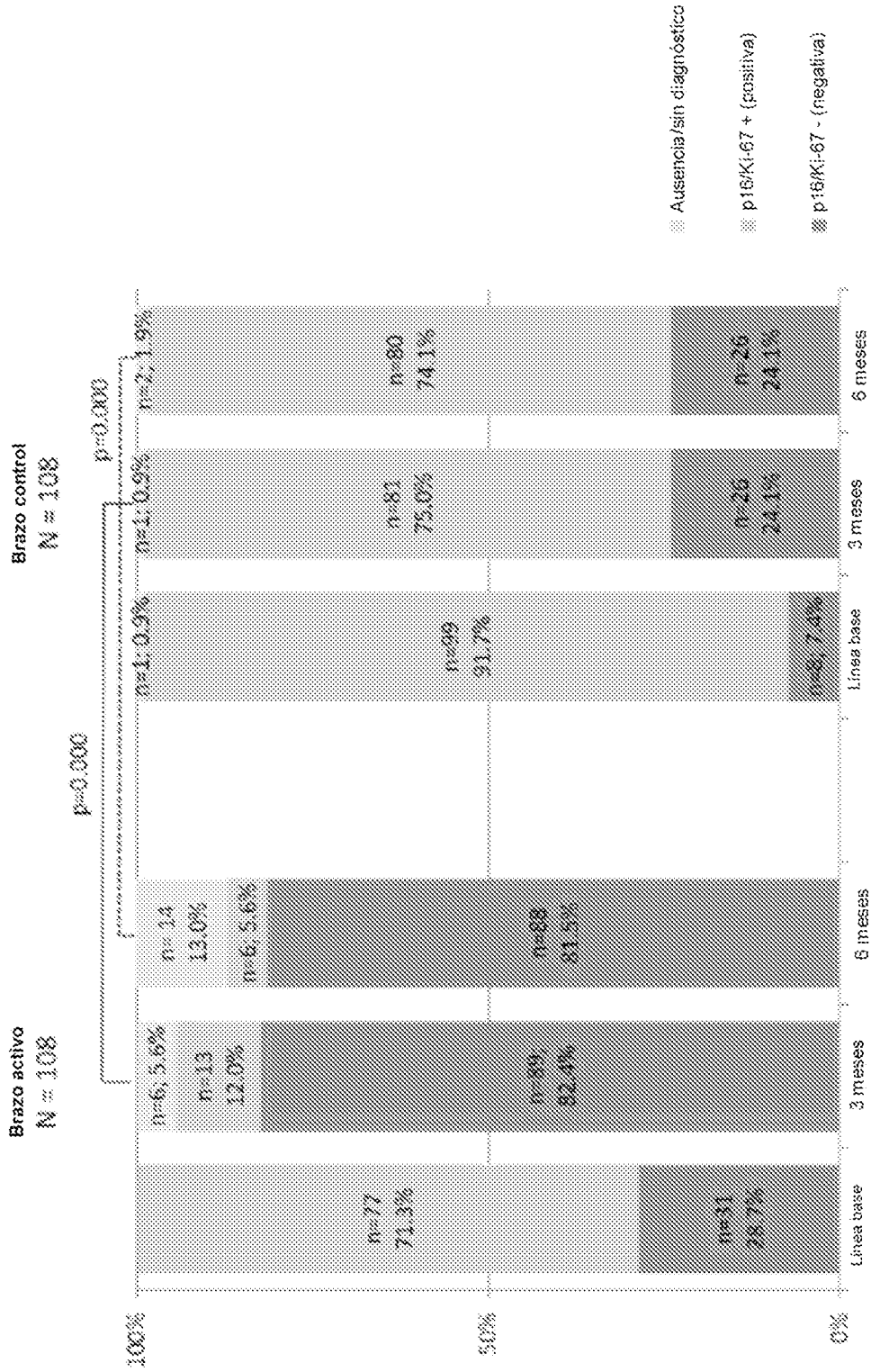


FIG. 3

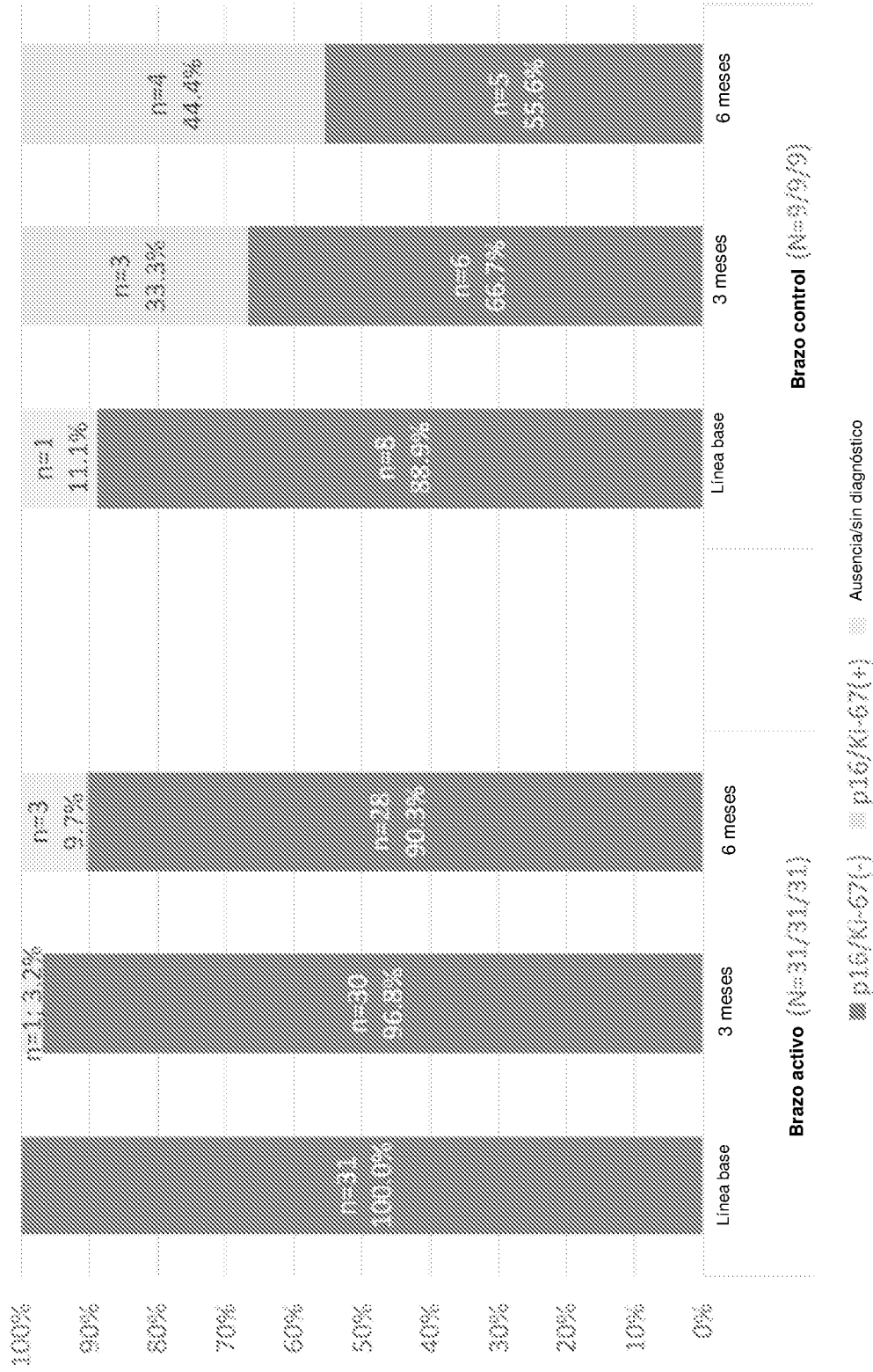


FIG. 4A

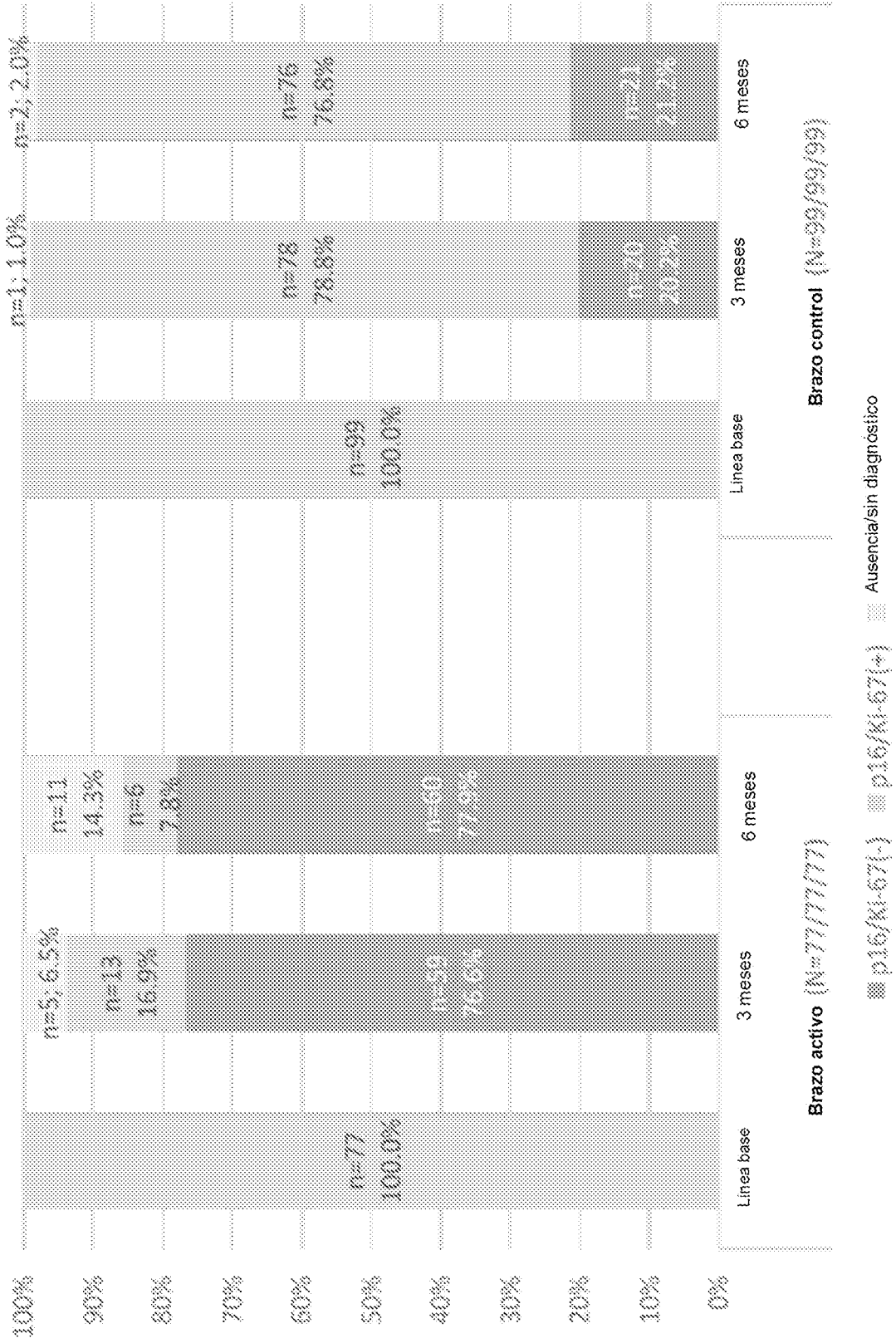


FIG. 4B

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 20030180387 A1
- US 20050048134 A1
- US 20130323328 A1
- WO 2012109685 A1
- WO 200185852 A1

Literatura no patente citada en la descripción

- **RAVARINO, A. et al.** CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012, vol. 138 (5), 652-656
- **SCHMIDT, DIETMAR et al.** p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer cytopathology*, 2011, vol. 119 (3), 158-166