



MD/EP 4084788 T2 2024.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 4084788 (13) T2

- (51) Int. Cl.:A61K 31/19 (2006.01.01)
A61K 31/194 (2006.01.01)
A61K 31/185 (2006.01.01)
A61K 31/191 (2006.01.01)
A61P 31/12 (2006.01.01)
A61K 33/04 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 9/00 (2006.01.01)
A61K 9/06 (2006.01.01)
A61K 9/02 (2006.01.01)
A61K 9/10 (2006.01.01)
A61K 9/107 (2006.01.01)
A61K 9/12 (2006.01.01)
A61K 9/14 (2006.01.01)
A61K 47/02 (2006.01.01)
A61K 47/38 (2006.01.01)
A61K 47/12 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 1247 (22) Data de depozit: 2021.03.03 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 21709400.2, 2021.03.03 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4084788, 2022.11.09 (31) Numărul cererii prioritare: 20160817 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2020.03.03 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2024, 2024.06.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 07/2024, 2024.02.14 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2022, 2022.12.31
(71) Solicitant: SELO MEDICAL GMBH, AT (72) Inventator: FUCHS Norbert, AT (73) Titular: SELO MEDICAL GMBH, AT (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Compoziție pentru utilizare în tratamentul anomaliilor celulelor cervicale care conține compus de selenit și acid

MD/EP 4084788 T2 2024.06.30

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu conținut de selenit și un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic ales dintre acid citric, acid acetic, acid malic, acid carbonic, acid sulfuric, acid azotic, acid clorhidric, acizi din fructe sau amestecuri ale acestora, pentru utilizare în reducerea

2

progresiei anomaliilor celulei cervicale la un pacient de sex feminin, pacientă care prezintă p16-pozitiv și Ki-67-pozitiv cel puțin într-o regiune a colului uterin. Compoziția este aplicată intravaginal.

Revendicări: 14

Figuri: 4

(54) Composition for use in a treatment of cervical cell abnormalities comprising selenite compound and acid

(57) Abstract:

1

The present invention provides a pharmaceutical composition containing a selenite-containing compound and a pharmaceutically acceptable acid, selected from citric acid, acetic acid, malic acid, carbonic acid, sulfuric acid, nitric acid, hydrochloric acid, fruit acids and mixtures

2

thereof, for use in reducing progression of cervical cell abnormalities in a female patient, wherein the patient is p16-positive and Ki-67-positive at least in a region of the cervix uteri. The composition is applied intravaginally.

Claims: 14

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție se referă la o compoziție pentru utilizare într-un tratament al anomaliilor celulelor cervicale.

Screeningul frotiului cervical (cunoscut de asemenea ca test Papanicolau sau frotiu Papanicolau) este o practică larg utilizată pentru detectarea proceselor potențial precanceroase și canceroase în colul uterin la pacienți de sex feminin. În mod obișnuit, anomaliile celulelor cervicale sunt clasificate conform cu sistemul Bethesda (vezi Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer; 2015.). Astfel de anomalii includ celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US), celule scuamoase atipice - nu se poate exclude HSIL (ASC-H), celule glandulare atipice (AGC), leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (LSIL) și intraepitelială scuamoasă de grad înalt, leziune (HSIL), printre altele. Se știe că aceste anomalii se pot îmbunătăți dar și se pot deteriora cu timpul. În acest sens, remisiunea este definită ca o recuperare completă din rezultatele anormale ale frotiului citologic, regresia este definită ca o îmbunătățire a rezultatelor frotiului citologic (de exemplu, de la HSIL la LSIL sau ASC-US, sau de la LSIL la ASC-US), persistența este definită ca nicio modificare a rezultatelor frotiului citologic și progresia este definită ca o agravare a rezultatelor frotiului citologic (de exemplu, de la ASC-US la ASC-H sau LSIL sau de la ASC-H la LSIL sau de la LSIL la HSIL).

În funcție de gravitatea anomaliilor celulelor cervicale și adesea după o perioadă de „așteptare vigilentă” pentru a evalua dacă anomaliile se vor remite sau vor regresa spontan (sau, dimpotrivă, vor persista sau chiar progresa), intervențiile chirurgicale sunt recomandate conform ghidurilor de tratament obișnuite. Procedurile tipice includ excizia în formă de con, crioterapia, procedura de excizie electro-chirurgicală a ansei (LEEP) sau excizia anselor mari a zonei de transformare cervicală (LLETZ).

Întrucât orice intervenție chirurgicală conferă un anumit risc pentru sănătate, sunt necesare intervenții non-chirurgicale pentru a reduce ratele de progresie a anomaliilor celulelor cervicale, pentru a scădea necesitatea intervenției chirurgicale sau cel puțin invazivitatea intervenției chirurgicale în cazul în care o astfel de intervenție ar mai fi necesară.

Prin urmare, un obiect al prezentei invenții constă în a oferi un tratament nechirurgical care să reducă ratele de progresie a anomaliilor celulelor cervicale.

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu conținut de selenit și un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic ales dintre acid citric, acid acetic, acid malic, acid carbonic, acid sulfuric, acid azotic, acid clorhidric, acizi din fructe (de exemplu, acid malic, acid citric, acid tartric, acid oxalic și acid fumaric, în special acid citric) și amestecuri ale acestora. Compoziția este destinată utilizării pentru reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale (de obicei, așa cum este determinată prin screeningul frotiului de col uterin) la o pacientă. Compoziția se aplică pacientei intravaginal. Pacienta prezintă p16-pozitiv și Ki-67-pozitiv (adică p16/Ki-67-dublu-pozitiv) cel puțin într-o regiune a colului uterin și/sau cel puțin o parte din anomaliile celulelor cervicale este p16-pozitiv și Ki-67-pozitiv (adică p16/Ki-67-dublu-pozitiv).

În decursul prezentei invenții, s-a descoperit în mod surprinzător că această compoziție farmaceutică nu este eficientă doar pentru creșterea remisiunii și regresiei anomaliilor celulelor cervicale, ci în mod remarcabil de asemenea în reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale. Acest lucru a fost confirmat cu un studiu clinic controlat (vezi exemplul 2).

Deși compoziția farmaceutică a fost dezvoltată anterior pentru utilizare cu alte indicații terapeutice, aceste dezvoltări nu anticipează sau nu sugerează prezenta invenție: US 2003/0180387 A1 se referă la o metodă pentru mărirea potențialului antioxidant al soluțiilor apoase cu conținut de seleniu. Este dezvoltat un preparat care cuprinde o formă de seleniu administrabilă farmaceutic sau compatibilă cu alimente, și anume selenit și un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic sau compatibil alimentar, ales dintre acid citric, acid acetic, acid malic, acid carbonic, diverși acizi din fructe și amestecuri ale acestora, care pot fi utilizate pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor cu herpes simplex, printre multe alte indicații. Totuși, documentul nu dezvoltă nici aplicarea intravaginală și nici că organul vizat este colul uterin și nici indicația terapeutică a invenției.

US 2005/0048134 A1 se referă la utilizarea unui compus care conține selenit care pentru a fi administrat local sau bucal. Tratamentul sau profilaxia infecțiilor cu virusuri papiloma, în special în regiunea genitală, este dezvoltată ca una dintre multele indicații. Totuși, documentul nu dezvoltă nici aplicarea intravaginală și nici că organul țintă este colul uterin și nici indicația terapeutică a invenției.

US 2013/0323328 A1 (publicat de asemenea ca WO 2012/109685 A1) se referă la un preparat farmaceutic care conține selenit sau compuși care conțin selenit pentru tratarea displaziei cervicale sau a carcinoamelor. Totuși, documentul nu se referă cu privire cel puțin la indicația terapeutică a invenției.

Într-un exemplu de realizare preferată în mod special a prezentei invenții, anomaliile celulelor cervicale care trebuie tratate sunt alese dintre ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL și HSIL, de preferință dintre ASC-US, ASC-H, AGC și LSIL, mai preferabil dintre ASC-US, ASC-H și AGC, dar chiar mai preferabil dintre ASC-US și ASC-H, în special de la ASC-US, toate conform sistemului Bethesda (vezi, de asemenea, explicația și citarea documentului de mai sus).

În exemplele de realizare, pacientul prezintă anomalii ale celulelor cervicale alese dintre ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL și HSIL, de preferință dintre ASC-US, ASC-H, AGC și LSIL, mai preferabil dintre ASC-US, ASC-H și AGC, dar chiar mai preferabil de la ASC-US și ASC-H, în special de la ASC-US; în special așa cum este determinat prin screeningul frotiului cervical (în special a regiunii menționate a colului uterin).

Conform cu o preferință, progresia respectivă a anomaliilor celulelor cervicale cuprinde (sau: este definită în continuare ca) cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL, mutația de la ASC-US la HSIL, mutația de la ASC-H la AGC, mutația de la ASC-H la LSIL, mutația de la ASC-H la HSIL, mutația de la AGC la LSIL, mutația de la AGC la HSIL și mutația de la LSIL la HSIL, de preferință cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL, mutația de la ASC-US la HSIL, mutația de la ASC-H la AGC, mutația de la ASC-H la LSIL și mutația de la ASC-H la HSIL, mai preferabil cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL și mutația de la ASC-US la HSIL, în special cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H și mutația de la ASC-US la LSIL. De preferință, o astfel de mutație este determinată după cel puțin 30 de zile, de preferință cel puțin 60 de zile, mai preferabil cel puțin 90 de zile, chiar mai preferabil cel puțin 120 de zile, dar și mai preferabil cel puțin 150 de zile sau chiar cel puțin 180 de zile trecute după screening-ul inițial care poate de exemplu efectuat la începutul tratamentului inventiv.

În contextul prezentei invenții, reducerea progresiei este, de preferință, definită ca necuprinzând creșterea remisiei și creșterea regresiei.

p16 (cunoscut și ca p16^{INK4a} sau inhibitorul kinazei dependent de ciclina 2A) este o proteină care este codificată de gena *CDKN2A* la om. Supraexprimarea p16 este un biomarker al riscului crescut de cancer de col uterin. Ki-67 (cunoscut și ca Ki-67 sau MKI67) este o proteină care este codificată de gena *MKI67* la om. Ki-67 este un biomarker pentru proliferarea celulară. Ambii acești biomarkeri pot fi testați, de exemplu, cu testul CINTec® PLUS (Roche, Elveția), care este un test citologic aprobat, disponibil comercial (vezi de exemplu Ravarino, A., și colab. (2012). Imunocitochimie CINTec PLUS ca instrument pentru diagnosticul citologic al leziunilor glandulare ale colului uterin. Jurnalul American Journal of Clinical Pathology, 138 (5), 652-656). p16/Ki-67 dublă colorare este, de asemenea, dezvăluit în Schmidt, Dietmar și colab. „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.

În cursul prezentei invenții, s-a descoperit că terapia inventivă este în special eficientă în reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale atunci când acestea sunt asociate cu biomarkerii p16 și Ki-67. În consecință, pacienta este p16-pozitivă și Ki-67-pozitivă, cel puțin într-o regiune a colului uterin (și/sau cel puțin o parte din anomaliile celulelor cervicale sunt p16-pozitive și Ki-67-pozitive). De preferință, compoziția farmaceutică este aplicată până când pacienta a devenit p16-negativă, de preferință p16-negativă și Ki-67-negativă, în regiunea menționată (și/sau până când cel puțin o parte din anomaliile celulelor cervicale au devenit p16-negative și /sau Ki-67-negative).

Un specialist în domeniu știe cum să evalueze dacă o regiune a colului uterin (sau cel puțin o parte a anomaliilor celulare) este p16-pozitivă, de exemplu, prin efectuarea unei biopsii în regiune și utilizarea unui test p16 (precum un test de imunocitochimie) cunoscut în domeniu. De preferință, o probă de biopsie obținută din regiunea colului uterin este definită ca p16-pozitivă dacă cel puțin o celulă, de preferință cel puțin două celule alăturate, mai preferabil cel puțin trei celule alăturate, chiar mai preferabil cel puțin cinci celule alăturate, în special, cel puțin zece celule adiacente supraexprimă p16 în comparație cu țesutul martor sănătos, precum celulele adiacente sănătoase din proba de biopsie, de preferință toate celulele menționate fiind celule epiteliale. În schimb, o astfel de probă de biopsie este de preferință definită ca p16-negativă dacă mai puțin de zece celule alăturate, de preferință mai puțin de cinci celule alăturate, mai preferabil mai puțin de trei celule alăturate, chiar mai preferabil mai puțin de două celule, în special nicio celulă nu supraexprimă p16 comparativ cu țesutul de control sănătos, precum celulele sănătoase adiacente din proba de biopsie, de preferință în care fiecare dintre celulele menționate sunt celule epiteliale.

Mai mult, un specialist în domeniu cunoaște, de asemenea, cum să evalueze dacă o regiune a colului uterin (sau cel puțin o parte din anomaliiile celulare) este Ki-67-pozitivă, de exemplu, prin efectuarea unei biopsii în regiune și utilizarea unui test Ki-67 (precum un test de imunocitochimie) cunoscut în domeniu. De preferință, o probă de biopsie obținută din regiunea colului uterin este definită ca fiind Ki-67-pozitivă dacă cel puțin o celulă, de preferință cel puțin două celule alăturate, mai preferabil cel puțin trei celule alăturate, chiar mai preferabil cel puțin cinci celule alăturate, în special cel puțin zece celule adiacente supraexprimă Ki-67 în comparație cu țesutul martor sănătos, precum celulele adiacente sănătoase din proba de biopsie, de preferință în care fiecare dintre celulele menționate sunt celule epiteliale. În schimb, o astfel de probă de biopsie este de preferință definită ca fiind Ki-67-negativă dacă mai puțin de zece celule alăturate, de preferință mai puțin de cinci celule alăturate, de preferință mai puțin de trei celule alăturate, chiar mai preferabil mai puțin de două celule, în special nicio celulă nu supraexprimă Ki-67 în comparație cu țesutul martor sănătos, precum celulele adiacente sănătoase din proba de biopsie, de preferință în care fiecare dintre celulele menționate reprezintă celule epiteliale.

În special preferabil, „p16-pozitiv și Ki-67-pozitiv” este definit ca un rezultat pozitiv în testul CINtec® PLUS stabilit. (Roche, Elveția), în special așa cum este dezvoltat în Ghidul de interpretare CINtec® PLUS (Roche, 2016) stabilit. În acest Ghid de interpretare, un rezultat pozitiv este definit ca prezența a cel puțin unei celule epiteliale cervicale dublu colorate (citoplasma colorează maro (p16) și nucleul colorează roșu (Ki-67)).

În decursul prezentei invenții, s-a dovedit că compoziția conform invenției este deja eficace la concentrații de seleniu surprinzător de scăzute. Prin urmare, într-un alt exemplu de realizare preferat, conținutul total de seleniu al compoziției farmaceutice este 0,01 mg - 1,25 mg, de preferință 0,025 mg - 1,00 mg, mai preferabil 0,05 mg - 0,75 mg, chiar mai preferabil 0,10 mg - 0,50 mg, dar chiar mai mult de preferință 0,15 mg - 0,40 mg, în special 0,20 mg - 0,30 mg, pe 5 ml de compoziție. Este evident că „conținutul total de seleniu” nu implică faptul că seleniul trebuie să fie prezent ca seleniu elementar în compoziție. De exemplu, 0,83 mg selenit de sodiu ca singur compus care conține seleniu pe 5 ml de compoziție corespunde unui conținut total de seleniu („conținut echivalent seleniu”) de 0,25 mg per 5 ml.

De asemenea, s-a constatat că doza de seleniu pe aplicație poate fi scăzută și poate fi totuși eficientă. Conform unui alt exemplu de realizare preferat, doza totală de seleniu este 0,01 mg - 1,25 mg, de preferință 0,025 mg - 1,00 mg, mai preferabil 0,05 mg - 0,75 mg, chiar mai preferabil 0,10 mg - 0,50 mg, dar și mai preferabil 0,15 mg - 0,40 mg mg, în special 0,20 mg - 0,30 mg, per aplicare. Este evident că „doza totală de seleniu” nu înseamnă că seleniul trebuie să fie prezent ca seleniu elementar în doză. De exemplu, 0,83 mg selenit de sodiu ca singur compus care conține seleniu dintr-o unitate de dozare aplicată corespunde unei doze totale de seleniu („doză echivalentă cu seleniu”) de 0,25 mg pe aplicare.

Pentru o eficacitate mărită, este de preferat să fie aplicată compoziția farmaceutică cel puțin o dată pe zi, de preferință timp de cel puțin 30 de zile, mai preferabil timp de cel puțin 60 de zile, chiar mai preferabil timp de cel puțin 90 de zile.

S-a dovedit că aplicarea compoziției doar o dată pe zi este satisfăcătoare pentru a obține eficacitate. Deoarece aceasta reduce și mai mult riscul de efecte secundare în comparație cu mai multe aplicații pe zi, un alt exemplu de realizare preferat se referă la compoziția farmaceutică conform invenției care este aplicată o dată pe zi, de preferință timp de cel puțin 30 de zile, mai preferabil pentru cel puțin 60 de zile, zile, chiar mai preferabil cel puțin 90 de zile.

Aplicarea compoziției farmaceutice poate fi întreruptă în timpul menstruației pacientei.

Compoziția farmaceutică pentru utilizare conform prezentei invenții poate conține suplimentar ingrediente adecvate și/sau excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic.

De preferință, compoziția farmaceutică pentru utilizare conform prezentei invenții conține selenit sub formă de selenit de sodiu (care este prezent în cea mai mare parte sub formă de compus pentahidrat care începe să elibereze apă cristalină la 40°C).

Într-un alt exemplu de realizare preferat al prezentei invenții, compoziția conține unul sau mai mulți acizi într-o cantitate totală între 1 mg și 10 g acid, mai preferabil între 10 mg și 5 g acid, în special între 100 mg și 1 g acid, la 100 g de compoziție (în special dacă acidul este adăugat în formă solidă). Alternativ, acidul poate fi adăugat și în formă lichidă (de exemplu, cu apă, adică sub formă de soluție apoasă). La compoziția conform prezentei invenții pot fi adăugate apă și, respectiv, soluții apoase, conținând opțional alte ingrediente, într-o cantitate între 0 și (aproximativ) 99,9 g, de preferință între 50 și 99 g, în special între 80 și 98 g, pe 100 g de compoziție.

Conform unui alt exemplu de realizare preferat, compoziția este prezentă sub formă de gel, suspensie, emulsie, supozitor precum capsule de gelatină sau capsule fără gelatină, un spray sau o pulbere.

Când este prezentă sub formă de gel, compoziția farmaceutică pentru utilizare conform prezentei invenții conține de preferință un agent de gelifiere. Ca agent de gelifiere pot fi utilizați atât agenți de

gelifiere apoși anorganici cât și organici. Agenții de gelifiere adecvați în mod special sunt derivații de celuloză, în special carboximetilceluloza, metilceluloza, hidroxipropilceluloza și, în special, hidroxietilceluloza. De preferință, agenții de gelifiere, în special hidroxietilceluloza, sunt utilizați la o concentrație totală între 0,1 g și 30 g, mai preferabil între 0,5 g și 5 g, în special între 1 g și 3 g, la 100 g de compoziție.

Un alt exemplu de realizare preferat în mod special de compoziție pentru utilizare conform prezentei invenții, în special atunci când compoziția este prezentă sub formă de gel, conține dioxid de siliciu, în special dioxid de siliciu foarte dispersat, de exemplu conform WO 2001/85852 A1, ca mediu de suspensie tehnologică și/sau ca adsorbant. De preferință, se utilizează o cantitate între 100 mg și 50 g, mai preferabil între 500 mg și 10 g, în special între 1 g și 5 g, SiO₂ la 100 g de compoziție.

Compoziția pentru utilizare conform prezentei invenții are de preferință o valoare a pH-ului mai mică de 7,0, mai preferabil mai mică de 5,0, în special între 4,0 și 2,5.

În mod avantajos, compoziția poate conține alți excipienți și/sau alte ingrediente active, în special substanțe tampon, agenți de colorare, stabilizatori, conservanți, substanțe purtătoare sau combinații ale acestora. Exemple preferate de conservanți sunt sorbat de potasiu și benzoat de sodiu.

Mai mult, compoziția poate cuprinde suplimentar agenți activi, precum antibiotice, agenți antivirali, antimicotice, inhibitori ai durerii, agenți antiinflamatori sau combinații ale acestora.

Prezența invenției se referă, de asemenea, la compoziția pentru utilizare în reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale la un pacient de sex feminin în care pacienta este p16-pozitivă și Ki-67-pozitivă cel puțin într-o regiune a colului uterin, cuprinzând

- obținerea unei compoziții farmaceutice așa cum este definită aici; și
- administrarea unei cantități eficiente din compoziție la pacientă, în care compoziția este aplicată intravaginal.

În mod specific, pacienta are nevoie de tratamentul inventiv.

Conform unei preferințe deosebite, starea de infecție cu papilomavirus uman (HPV) a regiunii menționate a colului uterin, de preferință a întregului col uterin al pacientei este necunoscută sau nu este determinată. În plus sau în mod alternativ, regiunea menționată a colului uterin, de preferință întregul col uterin, nu este de preferință infectată cu niciun HPV ales dintre HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 și HPV58 (de preferință cu niciunul dintre cele cinci).

Infecțiile cu HPV pot fi detectate în mod specific, de exemplu, prin reacție în lanț a polimerazei (PCR) sau analize de amplificare mediată de transcripție (TMA) ale probelor de biopsie, precum frotiurile cervicale sau alte metode cunoscute în domeniu, întrucât secvențele genomului HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 și HPV58 sunt cunoscute. Secvențele de genom ale acestor tipuri de HPV sunt, de exemplu, publicate în Centrul Național pentru Informații Biotehnologice (NCBI) GenBank sub următoarele numere de acces: K02718.1 (HPV16), X05015.1 (HPV18), J04353.1 (HPV31), M12732.1 (HPV33) și D90400.1 (HPV58).

Aici, pacientul care urmează a fi supus tratamentului inventiv este de preferință mai în vârstă de 20 de ani, de preferință mai în vârstă de 30 de ani, chiar mai preferabil în vârstă de 40 de ani, dar chiar mai preferabil mai în vârstă de 50 de ani. Pacientul este om.

S-a constatat că tratamentul conform invenției nu este la fel de eficient la pacienții cu imunodepresie. Prin urmare, pacientul nu este, de preferință, imunodeprimat. În plus, sau alternativ la aceasta, pacientul de preferință nu are cancer și/sau boală virală cronică (sau boală virală cronică, alta decât infecția cu HPV).

Aici, termenul „supra-exprimă” sau similar în ceea ce privește o genă (produs) A poate însemna în mod obișnuit că nivelul de expresie al lui A (cum este măsurat de exemplu prin Western blot sau imunohistochimie sau imunocitochimie) de exemplu într-o probă de biopsie este mai mare decât nivelul de expresie al unui control adecvat (precum țesutul sănătos de același tip), cu un factor de cel puțin 1,2 (adică o creștere de cel puțin 20%), de preferință cel puțin 1,4, mai preferabil cel puțin 1,6, chiar mai preferabil cel puțin 1,8, în special cel puțin 2,0.

Prezența invenției este ilustrată în continuare prin următoarele figuri și exemple, fără a fi limitată la acestea.

Fig. 1: Diferență în rezultatele frotiului de col uterin - Screening vs. a 3-a vizită. O analiză intermediară a arătat că în comparație cu brațul de control netratat, rata de progresie a fost puternic redusă în brațul activ tratat cu terapia inventivă (0,0% în brațul activ față de 20,7% în brațul de control). „la Screening”: screening inițial al pacientului, „a 3-a vizită”: după 3x28 de zile de tratament o dată pe zi.

Fig. 2: Diferența în rezultatele frotiului de col uterin - Screening vs. a 4-a vizită. Comparativ cu brațul de control netratat, rata de progresie a rămas puternic redusă în brațul activ tratat cu terapia inventivă chiar și la câteva luni după încheierea tratamentului (1,9% în brațul activ față de 19,3% în brațul

martor) „la screening” : screeningul inițial al pacientului, „la a 4-a vizită”: la șase luni după screening-ul inițial.

Fig. 3: Îmbunătățirea stării p16/Ki-67. O rată de remisie mult mai mare de la p16/Ki-67 cu dublă colorare pozitivă a fost observată în brațul activ tratat cu terapia inventivă, chiar și după luni de la încheierea tratamentului. „p16/Ki-67-: negativ așa cum este determinat cu CINtec stabilit® Test PLUS (Roche, Elveția). „p16/Ki-67 +”: pozitiv determinat cu test CINtec® PLUS stabilit (Roche, Elveția).

Figurile. 4A și 4B: Comparatie între pacienții care au prezentat p16/Ki-67 negativ la momentul inițial (Fig. 4A) cu pacienți care au prezentat p16/Ki-67 pozitiv la momentul inițial (Fig. 4B).

Ambele grupuri de pacienți au beneficiat de terapia inventivă și în ceea ce privește statusul p16/Ki-67; adică prin menținerea statutului de a fi p16/Ki-67-negativ sau prin mutația statutului înapoi la p16/Ki-67-negativ. În mod surprinzător, pentru grupul de pacienți care au fost p16/Ki-67 pozitiv la momentul inițial (Fig. 4B), procentul de pacienți pentru care terapia inventivă a obținut un beneficiu în ceea ce privește statutul p16/Ki-67 în timpul perioadei de observație a fost mult mai mare, la compararea brațului activ respectiv cu brațul de control respectiv „p16/Ki-67 (-)”: negativ așa cum s-a determinat cu testul CINtec® PLUS stabilit (Roche, Elveția), „p16/Ki-67(+):” pozitiv determinat cu testul stabilit CINtec® PLUS (Roche, Elveția).

Exemplul 1- Compoziție farmaceutică pentru utilizarea în reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale

Compoziția este un gel vaginal apos având următoarele ingrediente (pe 5 ml de gel):

dioxid de siliciu foarte dispersat	10,00 mg
acid citric	24,80 mg
selenit de sodiu	0,83 mg

(corespunde la 0,25 mg echivalent seleniu)

benzoat de sodiu	2,50 mg
sorbat de potasiu	5,00 mg
hidroxietilceluloză	100,00 mg
apă	(până la 5 ml)

Exemplul 2- Studiu clinic controlat

Prezentul studiu a fost un studiu multicentric randomizat, prospectiv, deschis cu grup de control, cu tratament de 3 x 28 de zile o dată pe zi, cu compoziția exemplului 1 (pacienți de sex feminin, vârstă 25-60 de ani, fără boală virală cronică, cancer și tratament imunosupresor). Doza zilnică a fost de 5 ml de compoziție, aplicată intravaginal.

Obiecții au fost recrutați în 3 centre. Frotiurile cervicale au fost colectate conform procedurii standard cunoscute în domeniu, conservate într-un mediu lichid specific numit SurePath® (Becton și Dickinson). Probele au fost analizate, printre altele, cu trusa de citologie CINtec® PLUS (Roche, Elveția).

O analiză intermediară a fost efectuată după ce aproximativ 50% dintre pacienți (N = 111; 50% evaluabili pe braț) au terminat aproximativ 3 luni în studiu (vezi Fig. 1). Evaluările finale cu seturi mai mari de pacienți au fost efectuate la sfârșitul studiului, la 3 luni după terminarea tratamentului (vezi Figurile 2 și 3).

Rezultate

Datele evaluate demonstrează un rezultat clar îmbunătățit pentru pacienții din grupul activ pentru toți parametrii măsurați. Au fost raportate doar câteva evenimente adverse ușoare.

Comparativ cu grupul martor netratat, rata de progresie a fost puternic redusă în grupul activ tratat cu terapia inventivă (vezi Fig. 1, 0,0% în brațul activ față de 20,7% în grupul martor) și a rămas puternic redus chiar și luni după încheierea tratamentului (vezi Fig. 2, 1,9% în grupul activ vs. 19,3% în grupul martor).

Mai mult, în comparație cu grupul de control netratat, a fost observată o rată de remisie mult mai mare de la p16/Ki-67 dublă colorare pozitivă în grupul activ tratat cu terapia inventivă (vezi Fig. 3).

În plus, pentru grupul de pacienți care au fost p16/Ki-67 pozitiv la momentul inițial, procentul de pacienți pentru care terapia inventivă a obținut un beneficiu în ceea ce privește statutul p16/Ki-67 în timpul perioadei de observație a fost deosebit de mare (vezi Figurile 4A și 4B), ceea ce a fost o surpriză.

Aceste rezultate demonstrează adecvarea excepțională a compoziției pentru indicațiile terapeutice menționate aici.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DIETMAR SCHMIDT 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", TARGET PREVALENCE INFLUENCES CYTOLOGISTS' ERROR RATES, vol. 119, no. 3, 25 June 2011 (2011-06-25) , pages 158-166, XP055715456, & 58TH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-CYTOPATHOLOGY; BOSTON, MA, USA; NOVEMBER 12 -16, 2010 ISSN: 1934-662X, DOI: 10.1002/cncy.20140
- EP-A1- 3 616 693
- ALBERTO RAVARINO ET AL: "CINtec PLUS Immunocytochemistry as a Tool for the Cytologic Diagnosis of Glandular Lesions of the Cervix Uteri", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, vol. 138, no. 5, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 652-656, XP055715198, US ISSN: 0002-9173, DOI: 10.1309/AJCP00INMGIFYFNQ
- WO-A1-2012/109685
- ATTILA LOUIS MAJOR ET AL: "An Adsorptive and Antioxidant Vaginal Gel Clears High-Risk HPV- and p16/Ki-67-Associated Abnormal Cytological Cervical Findings: A post-hoc Subgroup Analysis of a Prospective Randomized Controlled Trial on CIN2 and p16 Positive CIN1", FRONTIERS IN MEDICINE, vol. 8, 25 May 2021 (2021-05-25), XP055946179, DOI: 10.3389/fmed.2021.645559 Retrieved from the Internet: URL:<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.645559>
- Attila Louis Major et al: "Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and2, onhigh-risk HPV, and on p16/Ki-67: a randomized controlled trial", Archives of Gynecology and Obstetrics, 20 November 2020 (2020-11-20), pages 501-511, XP055946180, Retrieved from the Internet: URL:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00404-020-05816-8.pdf> [retrieved on 2022-07-26]

(57) Revendicări:

1. Compoziție farmaceutică care conține un compus conținând selenit și un acid acceptabil din punct de vedere farmaceutic, ales dintre acid citric, acid acetic, acid malic, acid carbonic, acid sulfuric, acid azotic, acid clorhidric, acizi din fructe și amestecuri ale acestora, pentru utilizare în reducerea progresiei anomaliilor celulelor cervicale la un pacient de sex feminin, în care pacientul este p16-pozitiv și Ki-67-pozitiv cel puțin într-o regiune a colului uterin, în care compoziția este aplicată intravaginal.

2. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 1, în care anomaliile celulelor cervicale menționate sunt alese dintre ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL și HSIL, de preferință dintre ASC-US, ASC-H, AGC și LSIL, mai preferabil dintre ASC -US, ASC-H și AGC, dar chiar mai preferabil dintre ASC-US și ASC-H, în special ASC-US.

3. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care compoziția este aplicată până când pacienta a prezentat p16-negativ, de preferință p16-negativ și Ki-67-negativ, în regiunea respectivă.

4. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 3, în care conținutul total de seleniu este 0,01 mg - 1,25 mg, de preferință 0,025 mg - 1,00 mg, mai preferabil 0,05 mg - 0,75 mg, chiar mai preferabil 0,10 mg - 0,50 mg, dar chiar mai preferabil 0,15 mg - 0,40 mg, în

special 0,20 mg - 0,30 mg, pe 5 ml de compoziție; și/sau în care doza totală de seleniu este 0,01 mg - 1,25 mg, de preferință 0,025 mg - 1,00 mg, mai preferabil 0,05 mg - 0,75 mg, chiar mai preferabil 0,10 mg - 0,50 mg, în special mai preferabil 0,15 mg - 0,40 mg, în special 0,20 mg - 0,30 mg pe aplicare.

5. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 1 la 4, în care compoziția este aplicată cel puțin o dată pe zi, de preferință timp de cel puțin 30 de zile, mai preferabil timp de cel puțin 60 de zile, chiar mai preferabil timp de cel puțin 90 de zile; opțional, în care aplicarea este întreruptă în timpul menstruației pacientei.

6. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 5, în care compoziția este aplicată o dată pe zi, opțional în care aplicarea este întreruptă în timpul menstruației pacientei.

7. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 6, în care aplicarea este întreruptă în timpul menstruației pacientei; și/sau în care aplicarea este întreruptă timp de cel puțin 30 de zile, mai preferabil cel puțin 60 de zile, chiar mai preferabil la cel puțin 90 de zile după tratament timp de cel puțin 30 de zile, încă mai preferabil pentru cel puțin 60 de zile, chiar mai preferabil pentru cel puțin 90 de zile, eventual în care aplicarea este întreruptă în timpul menstruației pacientei.

8. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, în care progresia menționată a anomaliilor celulelor cervicale cuprinde cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL, mutație de la ASC-US la HSIL, mutație de la ASC-H la AGC, mutație de la ASC-H la LSIL, mutație de la ASC-H la HSIL, mutație de la AGC la LSIL, mutație de la AGC la HSIL și mutație de la LSIL la HSIL, de preferință cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL, mutația de la ASC-US la HSIL, mutația de la ASC-H la AGC, mutația de la ASC-H la LSIL și mutația de la ASC-H la HSIL, mai preferabil cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H, mutația de la ASC-US la AGC, mutația de la ASC-US la LSIL și mutația de la ASC-US la HSIL, în special cel puțin una dintre mutația de la ASC-US la ASC-H și mutația de la ASC-US la LSIL.

9. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 8, în care compoziția este prezentă sub formă de gel, suspensie, emulsie, supozitor, precum capsule de gelatină sau capsule fără gelatină, un spray sau o pulbere.

10. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9, în care compoziția conține în plus dioxid de siliciu, de preferință dioxid de siliciu foarte dispersat.

11. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 10, în care compoziția are un pH mai mic de 7,0, de preferință mai mic de 5,0, în special între 4,0 și 2,5.

12. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 11, în care acidul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este acidul citric.

13. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 12, în care compusul care conține selenit este selenitul de sodiu.

14. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 13, în care pacienta nu are cancer și/sau boală virală cronică sau boală virală cronică, alta decât infecția cu HPV și/sau în care pacienta nu este imunodeprimată.

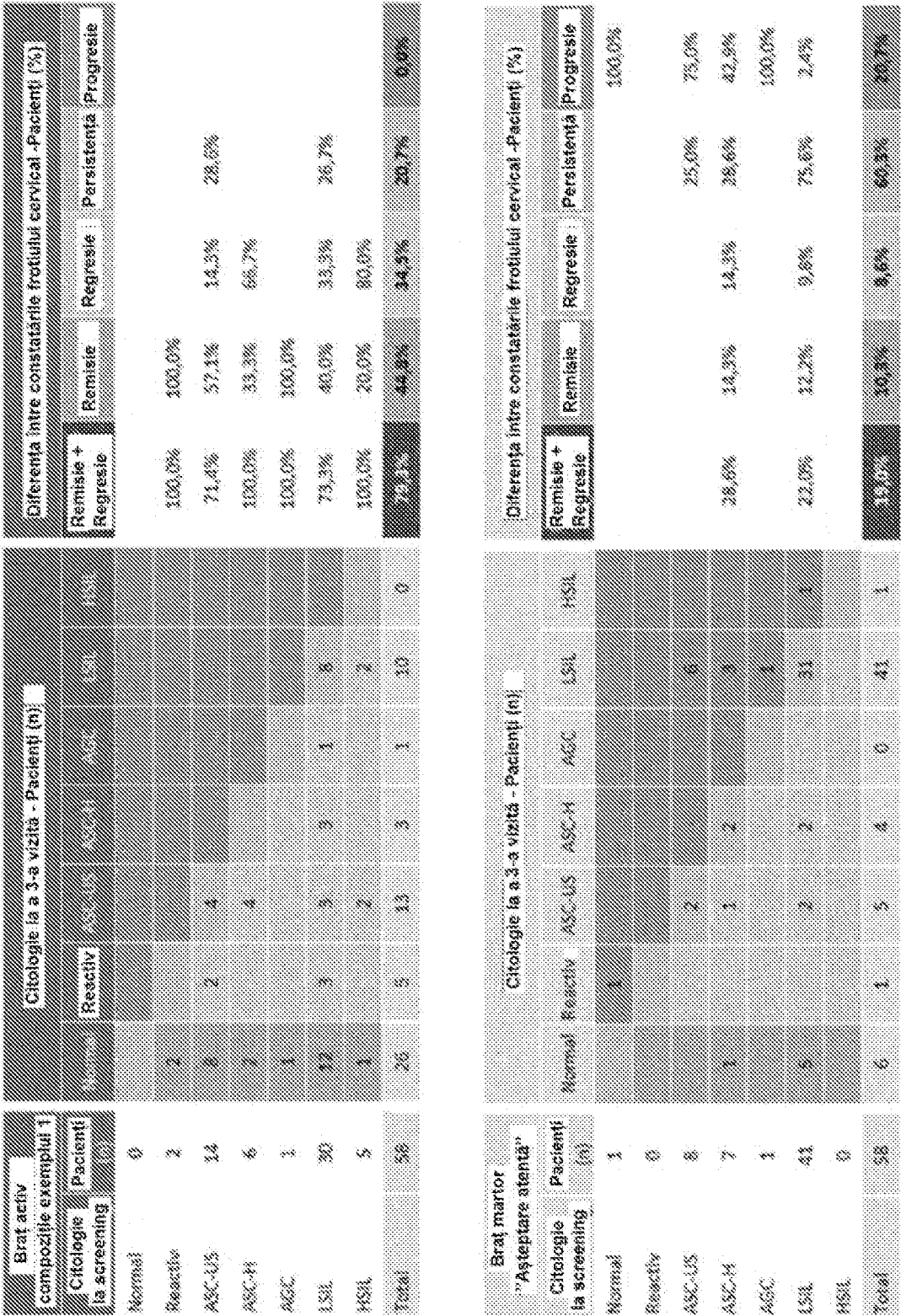


Fig. 1

Număr de pacienți Citologie la Screening		Citologie - a 4-a vizită - Braț activ										
		Reactiv normal	ASC-US	ASC-H	AGC	LSIL	HSIL	Remisie & Regresie	Remisie	Regresie	Persistentă	Progresie
Normal	1	1						100.0%	100.0%		100.0%	
Reactiv	3	3						76.2%	76.2%		19.0%	4.8%
ASC-US	21	16	4			1		100.0%	97.1%	42.9%		
ASC-H	7	4	3					100.0%	100.0%			
AGC	1	1										
LSIL	59	36	10	2	1	9	1	92.1%	61.0%	22.0%	15.3%	1.7%
HSIL	9	3	2	3		1	1	98.0%	22.2%	66.7%	11.1%	
Total	103	65	6	5	1	11	2	81.5%	57.1%	21.4%	14.0%	1.9%

Număr de pacienți Citologie la Screening		Citologie - a 4-a vizită - Braț inactiv										
		Reactiv normal	ASC-US	ASC-H	AGC	LSIL	HSIL	Remisie & Regresie	Remisie	Regresie	Persistentă	Progresie
Normal	1					1						100.0%
Reactiv	0											
ASC-US	24	6	7	4		7		25.0%	25.0%	29.2%	45.8%	
ASC-H	18	4	4	3		6	1	44.4%	22.2%	16.7%	36.0%	
AGC	1					1						100.0%
LSIL	60	3	1	0	4	40	1	31.7%	9.3%	23.3%	66.7%	1.7%
HSIL	5	1	1	1		2	0	100.0%	100.0%			
Total	109	15	2	12	0	57	2	34.9%	13.8%	31.1%	41.3%	19.9%

Fig. 2

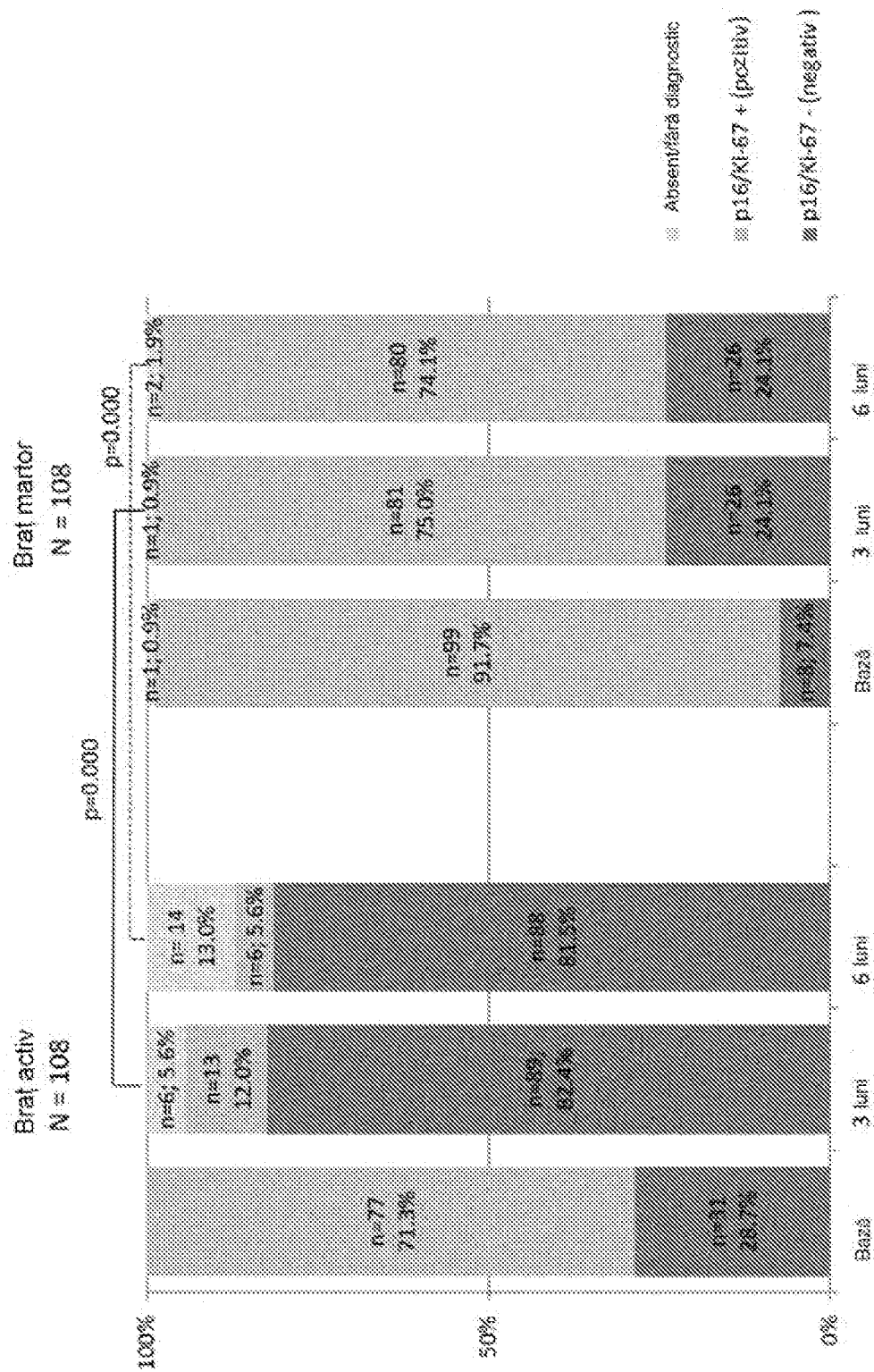


Fig. 3

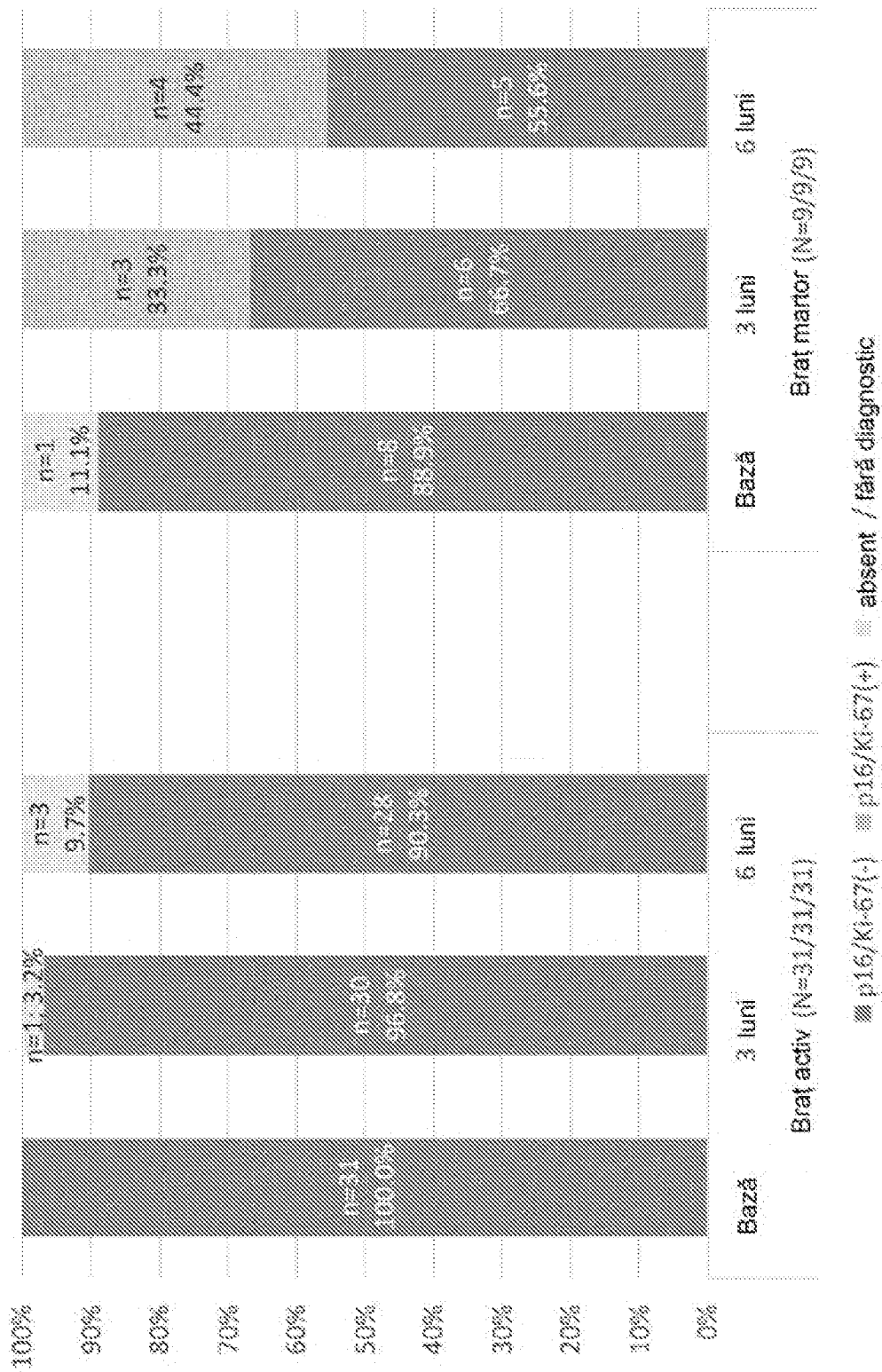


Fig. 4A

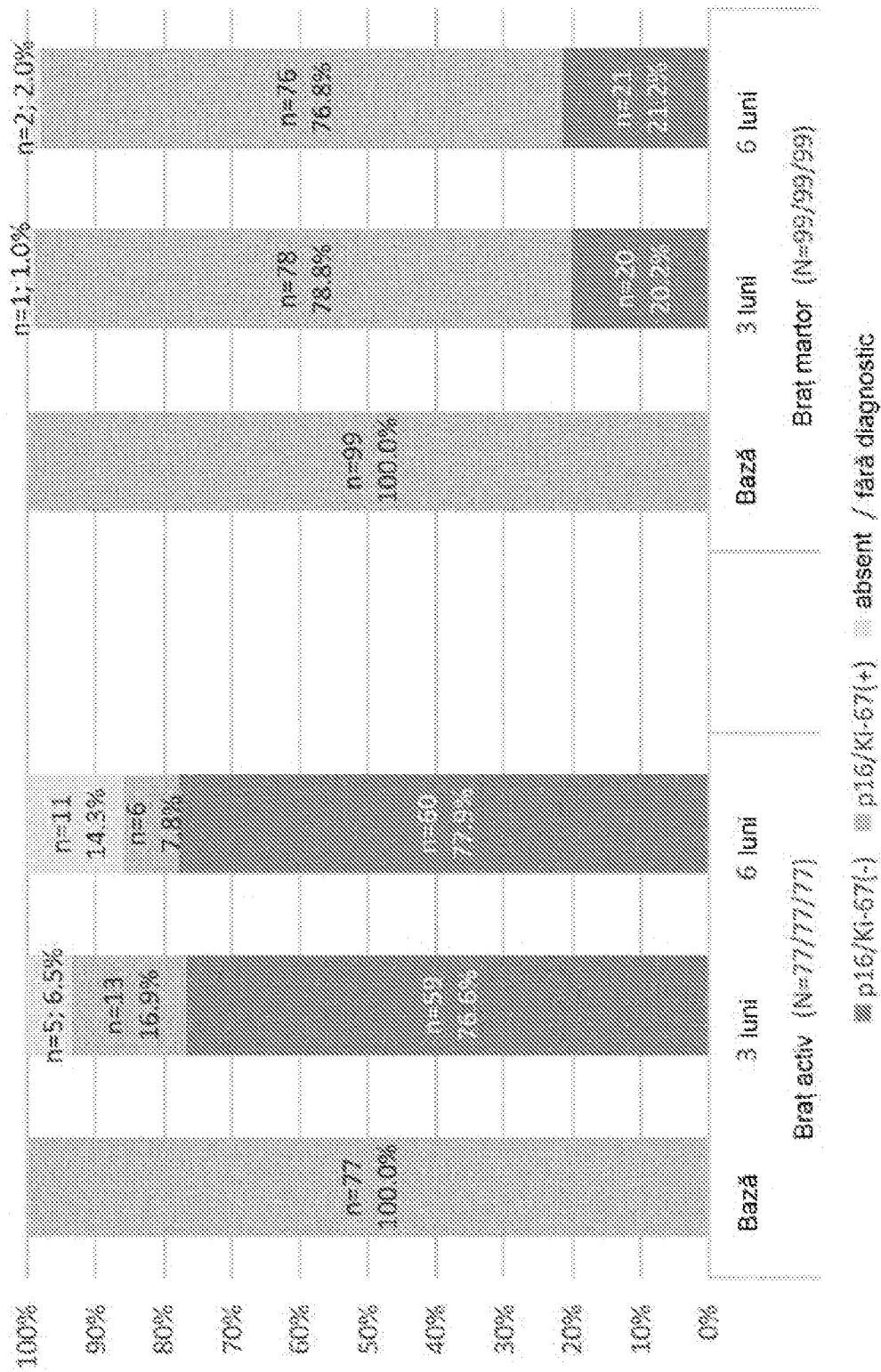


Fig. 4B