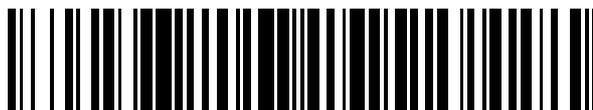


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 150**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12707218 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2675432**

54 Título: **Preparación farmacéutica que contiene selenita o compuestos que contienen selenita para el tratamiento de displasias o carcinomas cervicales**

30 Prioridad:

16.02.2011 AT 2012011

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

13.07.2016

73 Titular/es:

SELO MEDICAL GMBH (100.0%)

Moosham 29

5585 Unternberg, AT

72 Inventor/es:

FUCHS, NORBERT

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

Observaciones :

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

ES 2 577 150 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

Preparación farmacéutica que contiene selenita o compuestos que contienen selenita para el tratamiento de displasias o carcinomas cervicales

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos que contienen selenita.

Las alteraciones inflamatorias y/o degenerativas del cuello uterino femenino constituyen un problema de salud que crece de manera constante. Los ensayos de frotis de células cervicales fueron desarrollados por el físico griego George Papanicolaou y se clasifican de acuerdo con la nomenclatura II de Múnich. En la misma, la clasificación PAP I corresponde a un resultado normal, PAP II a una alteración inflamatoria y/o degenerativa leve, PAP III a perfiles celulares que no se pueden evaluar y es necesario controlar, PAP IIID a una displasia, PAP IV a estadios preliminares graves de carcinoma y PAP V a un tumor maligno. Las formas de displasia PAP IIID y PAP IV se diferencian a su vez citológicamente en las denominadas "neoplasias intraepiteliales cervicales" (CIN) con los estadios CIN 1 (displasia leve), CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia grave). Análogamente a la clasificación histológica desde CIN 1 (PAP IIID) pasando por CIN 2 (también PAP IIID) hasta CIN 3 (PAP IV), también se hace referencia a la denominada clasificación de Bethesda en el ámbito angloamericano. En la misma, la "Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (LSIL) corresponde a la clasificación de Múnich CIN 1, mientras que las alteraciones celulares de alto grado "High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (HSIL) corresponden a las clasificaciones CIN 2 y CIN 3 de la OMS.

La tendencia a la regresión de las displasias leves (PAP IIID / CIN 1 / LSIL) hasta un resultado normal (PAP I o PAP II) en un período de un año es tan baja como casi un 15%. La tendencia a la progresión de las displasias leves (PAP IIID / CIN 1 / LSIL) hasta displasias de alto grado actualmente exhibe una probabilidad de transición media de más del 7%, mientras que la tendencia de progresión de las displasias de alto grado hasta carcinomas de útero es del 0,74%.

Dependiendo de la localización y la gravedad de las alteraciones celulares, la actuales directrices ginecológicas internacionales para la terapia de las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) y los microcarcinomas de cuello uterino comprenden una destrucción de la superficie del tejido afectado, una conización con ayuda de un bisturí, láser o LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) o histerectomía. Hasta la fecha, no se conocen otras terapias no quirúrgicas.

A nivel electroquímico, los procesos inflamatorios de los tejidos se asocian siempre con un aumento (local) de las denominadas especies de oxígeno reactivo (ROS), es decir, radicales libres y peróxidos. En el contexto de un alivio espontáneo de estos factores inflamatorios oxidativos, la competencia del propio sistema inmunitario del organismo y la presencia de antioxidantes endógenos y exógenos en el organismo juegan un papel biológico importante. Los efectos antivíricos y antiinflamatorios de las composiciones antioxidativas ya han sido verificados en numerosas publicaciones científicas y documentos de patente internacional (entre otros, el documento WO 2001/093910 A2 y el documento WO 2003/047604 A1).

El objeto de la presente invención era dar a conocer nuevos medios para la prevención y el tratamiento de inflamaciones, displasias y/o carcinomas de cuello uterino.

45 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene compuestos que contienen selenita y ácidos farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácidos de frutas (por ejemplo, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido fumárico, en particular ácido cítrico) o sus mezclas, para su uso en el tratamiento de inflamaciones, displasias y/o carcinomas de cuello uterino, en la que la composición se aplica a alteraciones celulares con una calificación PAP \geq PAP III y/o una calificación CIN \geq CIN 1.

Con la presente invención, sorprendentemente, se descubrió que la administración local consecuyente de preparaciones antioxidativas que contienen selenita (de acuerdo con el documento WO 2001/093910 A2 y el documento WO 2003/047604 A1) *in vivo* también tiene un efecto positivo en las alteraciones celulares negativas (displasias y carcinomas) en el contexto de una detección precoz del carcinoma cervical. La presente invención es apropiada tanto para trastornos del útero inducidos por HPV como no inducidos por HPV. Esto es de gran importancia práctica, ya que la detección, o incluso la especificación, del HPV con frecuencia se omite en la práctica ginecológica debido a que, con frecuencia, la detección positiva de una infección de HPV no tiene influencia en las decisiones terapéuticas posteriores. No obstante, el tratamiento de la presente invención de los trastornos uterinos no inducidos por HPV (es decir, el uso de preparaciones de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de inflamaciones, displasias y/o carcinomas del cuello uterino o como medicamento para los mismos) es una realización particularmente preferida de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención no representa una estrategia que vaya destinada contra un patógeno específico, sino que persigue un tratamiento específico de las inflamaciones, displasias y/o carcinomas del cuello uterino, es decir, también se puede emplear (mucho) después de que un patógeno posible haya producido los síntomas de la enfermedad.

Se ha comprobado que se puede obtener una composición que tiene un potencial antioxidativo elevado por medio de la adición de los ácidos anteriormente mencionados a disoluciones acuosas de compuestos inorgánicos de selenio. En el presente documento, las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención, es decir, particularmente disoluciones, geles, emulsiones, suspensiones, pomadas, etc., exhiben los efectos terapéuticos de acuerdo con la presente invención, ya que las mismas - debido a la presencia de los ácidos - se pueden usar de acuerdo con la presente invención de tal modo que, al menos temporalmente, se mantiene dicho potencial antioxidativo elevado. Este es el caso si el potencial antioxidativo aumentado está todavía presente en el momento de la administración en diana terapéutica y no ha sido diluido ya, por ejemplo, por las disoluciones de aplicación o los fluidos corporales, tales como la sangre (por ejemplo, en el caso de administración intravenosa) o los contenidos del estómago o el intestino (en el caso de administración oral).

Por consiguiente, preferentemente, la presente invención se refiere a la administración tópica, mucosa e intravaginal de estas preparaciones para uso externo (es decir, tópico o bucal) o para la administración directa sobre las membranas mucosas (aplicación mucosa). Las formulaciones típicas para administración que son apropiadas para una administración tópica, mucosa o intravaginal son conocidas por el experto en la materia y se han descrito en la correspondiente bibliografía farmacológica.

Además de los componentes esenciales de selenita y de los ácidos anteriormente mencionados, la composición de acuerdo con la presente invención también puede contener otros ingredientes apropiados y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención contiene selenita en una cantidad comprendida entre 1 y 500 mg, más preferentemente entre 10 y 100 mg, en particular entre 30 y 70 mg, por cada 100 g de la composición. Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención contiene selenita en forma de selenita de sodio (que está presente de forma mayoritaria en forma de compuesto pentahidratado, que comienza a liberar agua cristalina a 40 °C).

Independientemente, la composición de acuerdo con la presente invención preferentemente contiene uno o más ácidos en una cantidad total comprendida entre 1 mg y 10 g de ácido, más preferentemente entre 10 mg y 5 g de ácido, en particular entre 100 mg y 1 g de ácido, por cada 100 g de la composición (en particular si se añade el ácido en forma sólida). Alternativamente, también se puede añadir el ácido en forma líquida (por ejemplo, con agua, es decir, en forma de solución acuosa). Se pueden añadir agua o disoluciones acuosas, que de manera opcional contienen otros ingredientes, a la composición de acuerdo con la presente invención en una cantidad comprendida entre 0 y (aproximadamente) 99,9 g, preferentemente entre 50 y 99 g, en particular entre 80 y 98 g, por cada 100 g de la composición.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se proporciona en forma de gel. Por consiguiente, la composición de acuerdo con la presente invención preferentemente contiene un agente de gelificación. Se pueden usar agentes de formación de hidrogel tanto orgánicos como inorgánicos. Son agentes de gelificación particularmente apropiados los derivados de celulosa, en particular carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y, en particular, hidroxietilcelulosa. Preferentemente, los agentes de gelificación, en particular hidroxietilcelulosa, se usan en una concentración total de entre 0,1 g y 30 g, más preferentemente entre 0,5 g y 5 g, en particular entre 1 g y 3 g, por cada 100 g de la composición.

Una realización particularmente preferida de la composición de gel de acuerdo con la presente invención contiene dióxido de silicio, en particular dióxido de silicio altamente dispersado, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO 2001/85852 A1, como medio de suspensión tecnológico y/o como adsorbente. Preferentemente, se usa una cantidad comprendida entre 100 mg y 50 g, más preferentemente entre 500 mg y 10 g, en particular entre 1 g y 5 g de SiO₂ por cada 100 g de la composición.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención tiene un valor de pH menor de 7,0, más preferentemente menor de 5,0, en particular entre 4,0 y 2,5.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención está presente en forma de disolución, emulsión, pomada o esponja (tampón). La composición puede contener ventajosamente otros excipientes y otros principios activos, en particular sustancias tampón, agentes colorantes, estabilizadores, conservantes, vehículos o sus combinaciones. Ejemplos preferidos de dichas sustancias son maltodextrina, agentes aromatizantes, tales como por ejemplo aroma de limón, aceite de menta, sorbato de potasio y benzoato de sodio (como conservantes), etc.

Otros principios activos preferidos son antibióticos, agentes antivíricos, antimicóticos, inhibidores del dolor, agentes antiinflamatorios o sus combinaciones.

Sorprendentemente, la composición de acuerdo con la presente invención se ha demostrado particularmente eficaz en el tratamiento de alteraciones de las células cervicales que tienen una calificación PAP \geq PAP III y/o una calificación CIN \geq CIN 1. En particular, se puede usar la presente invención en el tratamiento de inflamaciones cervicales que tienen una calificación PAP de PAP III y PAP IIID.

Además, debe destacarse que la presente invención es apropiada para el tratamiento de carcinomas cervicales.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de inflamaciones, displasias y/o carcinomas del cuello uterino, en los que se administran las composiciones de acuerdo con la presente invención en una cantidad eficaz a pacientes que sufren los trastornos anteriores. Las dosificaciones preferidas pueden estar comprendidas (por ejemplo, en forma de gel) entre 0,005 y 0,1 g de selenita de sodio pentahidratada por cada 100 g del gel, en particular entre 0,01 g y 0,1 g por cada 100 g del gel.

Se explicará la presente invención con más detalle por medio de los siguientes ejemplos, sin estar naturalmente limitada a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación de un gel de selenita de sodio acidificado

Se preparó un gel de selenita de sodio con la siguiente composición (por cada 100 g):

| | |
|--|-----------|
| Selenita de sodio pentahidratada | 0,050 g |
| Dióxido de silicio, altamente dispersado | 0,200 g |
| Ácido cítrico | 0,496 g |
| Benzoato de sodio | 0,050 g |
| Sorbato de potasio | 0,099 g |
| Hidroxetilcelulosa | 1,985 g |
| Agua | 97,120 g |
| | 100,000 g |

Ejemplo 2: Tratamiento de displasias cervicales

Diseño: Estudio piloto multicéntrico

Criterio de inclusión:

Edad > 19 años

PAP ≥ III < IV

Puesta en práctica:

Administración intravaginal de 5 ml de gel de selenita de sodio 1 vez al día en caso de diagnóstico de PAP ≥ III < IV durante un período de 90 días. La administración se interrumpe durante la menstruación. Examen tras 90 días de la administración del gel.

Resultados:

De las 31 pacientes, 27 (un 87,1%) respondieron; 4 pacientes (un 12,9%) no respondieron.

Ejemplo 3: Efectos del gel de selenita de sodio acidificado

| Iniciales | Edad | Primera visita | Última visita | PAP inicial | PAP final | HPV inicial | HPV final |
|-----------|------|----------------|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| CC | 45 | 15.07.2010 | 05.10.2010 | III D | II | neg. | n.d. |
| AU | 47 | 20.07.2010 | 12.10.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| IG | 28 | 20.07.2010 | 09.09.2010 | IV | IV | pos. | n.d. |
| NK | 34 | 03.08.2010 | 03.11.2010 | III D | III | neg. | n.d. |
| KS | 44 | 03.08.2010 | 03.11.2010 | III | III | neg. | n.d. |
| RS | 19 | 21.07.2010 | 28.10.2010 | III D | III D | pos. | pos. |
| BK | 49 | 27.07.2010 | 27.10.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| MJ | 42 | 27.07.2010 | 27.10.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| AU | 19 | 14.04.2010 | 03.11.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| TF | 25 | 28.07.2010 | 28.10.2010 | III D | II | pos. | neg. |
| RH | 49 | 28.07.2010 | 28.10.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| SH | 32 | 29.07.2010 | 02.11.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| AK | 27 | 02.08.2010 | 03.11.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| SL | 27 | 29.07.2010 | 29.10.2010 | III | II | pos. | n.d. |
| AG | 71 | 02.08.2010 | 04.11.2010 | III | II | n.d. | pos. |
| ER | 28 | 26.08.2010 | 02.11.2010 | III D | II | pos. | pos. |
| BS | 53 | 10.05.2010 | 30.09.2010 | III D | III D | pos. | n.d. |
| RS | 52 | 23.06.2010 | 11.11.2010 | III | III | neg. | neg. |
| DG | 48 | 18.05.2010 | 02.11.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| MJ | 19 | 10.05.2010 | 09.08.2010 | III D | II | pos. | neg. |
| RM | 62 | 27.05.2010 | 06.10.2010 | III | II | n.d. | n.d. |
| AF | 38 | 22.06.2010 | 16.08.2010 | III D | II | pos. | n.a. |
| MF | 49 | 28.07.2010 | 30.06.2010 | III D | II | pos. | pos. |

| Iniciales | Edad | Primera visita | Última visita | PAP inicial | PAP final | HPV inicial | HPV final |
|-----------|------|----------------|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| PK | 56 | 26.05.2010 | 02.11.2010 | III D | II | neg. | n.d. |
| IR | 41 | 08.06.2010 | 17.08.2010 | III | IV | n.d. | n.d. |
| BP | 56 | 14.06.2010 | 03.11.2010 | III D | II | pos. | n.a. |
| EN | 47 | 02.06.2010 | 11.11.2010 | III D | II | pos. | n.a. |
| IP | 40 | 26.07.2010 | 26.08.2010 | III D | II | pos. | n.a. |
| MW | 47 | 26.07.2010 | 26.08.2010 | III D | n.d. | n.d. | n.a. |
| MR | 50 | 02.08.2010 | 02.09.2010 | III D | IV | pos. | n.a. |
| DB | 22 | 08.07.2010 | 11.11.2010 | III | II | pos. | n.a. |
| YT | 32 | 19.08.2010 | 11.11.2010 | III | II | n.d. | n.a. |
| KP | 67 | 10.08.2010 | 03.11.2010 | III | II | neg. | n.d. |
| RK | 45 | 24.06.2010 | 20.09.2010 | III | II | neg. | neg. |
| CS | 50 | 30.08.2010 | 08.11.2010 | III | III | n.d. | n.a. |
| ML | 28 | 03.08.2010 | 03.11.2010 | III | II | neg. | |
| FP | 43 | 10.08.2010 | 11.11.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| CD | 44 | 07.09.2010 | 14.12.2010 | III D | II | pos. | n.d. |
| KW | 21 | 12.08.2010 | 30.11.2010 | III D | III D | pos. | n.d. |
| EL | 52 | 13.08.2010 | 18.11.2010 | III | II | n.d. | n.d. |
| ES | 38 | 10.08.2010 | 21.09.2010 | III | II | n.d. | n.d. |
| GT | 56 | 14.09.2010 | 14.12.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| BM | 40 | 20.08.2010 | 10.11.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |
| MP | 47 | 30.07.2010 | 16.11.2010 | III D | III D | pos. | pos. |
| GS | 38 | 19.08.2010 | 14.12.2010 | III D | II | n.d. | n.d. |

n.d.: no determinado

n.a.: no disponible

neg.: negativo

pos.: positivo

- 5 Por medio de la administración de gel de selenita de sodio acidificado a dos pacientes se pudo comprobar que el gel exhibe un efecto de acuerdo con la presente invención y se puede usar en el tratamiento de displasia cervical de manera eficaz.
- 10 Ejemplo 4: Tratamiento de un carcinoma celular escamoso del cuello uterino en una paciente de 38 años con gel de selenita de sodio acidificado (preparado de acuerdo con el ejemplo 1).
- 15 Debido a una displasia pronunciada de útero (estadio PAP IV, biopsia de acuerdo con CIN 3), la paciente IG, nacida el 31 de diciembre de 1975, se sometió a conización y legrado del cuello uterino durante su período de hospitalización desde el 29 de mayo de 2008 hasta el 2 de junio de 2008 en un hospital general público de Austria. Otras exploraciones adicionales, así como un examen histológico de una muestra tisular obtenido de la paciente, dieron como resultado la diagnosis de un carcinoma celular escamoso invasivo del cuello uterino y de un carcinoma *in situ* con estadio FIGU IB 1. Se confirmó este resultado en un ingreso posterior de la paciente en el departamento ginecológico de otro hospital austríaco.
- 20 Los exámenes por CT, MRI y sonográficos dieron como resultado la diagnosis de un tumor obviamente maligno con un tamaño de 10 a 12 mm localizado en la región superior del cuello uterino, que ya se extendía hacia el istmo uterino, pero todavía sin metástasis linfogénica. Por toda una serie de razones entre ellas la localización del tumor residual en la región del istmo uterino, estos resultados condujeron a una recomendación terapéutica para la cirugía radial de acuerdo con Wertheim PIVER II, ya que no era posible ninguna cirugía que conservara el útero debido a la localización del tumor. A pesar de la gran presión temporal para la toma de decisión, la paciente obtuvo una segunda opinión médica y finalmente decidió someterse a una terapia potencialmente conservadora del útero con la preparación de acuerdo con la presente invención. Tras un período de cuatro meses de terapia con el gel de acuerdo con la presente invención, un control continuo ginecológico, radiológico e histológico de la paciente dio como resultado una reducción sustancial del tamaño del tumor, así como una remisión de la inflamación. Tras otros dos meses de terapia con la preparación de acuerdo con la presente invención, el tumor había desaparecido y el frotis histológico dio como resultado la remisión de la inflamación hasta PAP II+.
- 25
- 30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que contiene compuestos que contienen selenita y ácidos farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácidos de frutas o sus mezclas, para su aplicación en el tratamiento de alteraciones celulares del cuello uterino con una calificación PAP \geq PAP III y/o una calificación CIN \geq CIN 1.
- 10 2. Composición, según la reivindicación 1, **caracterizada porque** se prepara para administración tópica, mucosa o intravaginal.
3. Composición, según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada porque** contiene un agente de gelificación.
- 15 4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** contiene un agente de formación de hidrogel, en particular derivados de celulosa.
5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** contiene un agente de gelificación seleccionado entre carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa, en particular hidroxietilcelulosa.
- 20 6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** está presente en forma de gel y contiene dióxido de silicio altamente dispersado como medio de suspensión tecnológico y/o como adsorbente.
- 25 7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** tiene un valor de pH de menos de 7,0, preferentemente menos de 5,0 y en particular entre 4,0 y 2,5.
8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** está presente en forma de disolución, emulsión, pomada o esponja (tampón).
- 30 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** contiene otros excipientes y otros principios activos, en particular sustancias tampón, agentes colorantes, estabilizantes, vehículos o sus combinaciones.
- 35 10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada porque** contiene antibióticos, agentes antivirales, antimicóticos, inhibidores del dolor, agentes antiinflamatorios o sus combinaciones.
11. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada porque** se usa en el tratamiento de alteraciones celulares cervicales que tienen una calificación PAP de PAP III y PAP IIID.
- 40 12. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada porque** se usa para el tratamiento de carcinomas cervicales.