

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390164 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07

(22) Дата подачи заявки
2019.08.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/185* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО РИСКА

(31) 18191289.0

(32) 2018.08.28

(33) EP

(62) 202190441; 2019.08.28

(71) Заявитель:

ЗЕЛО МЕДИКАЛ ГМБХ (AT)

(72) Изобретатель:

Фукс Норберт (AT)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,

Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей селенитсодержащее соединение и фармацевтически приемлемую кислоту, выбранную из лимонной кислоты, уксусной кислоты, яблочной кислоты, угольной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, соляной кислоты, фруктовых кислот и их смесей. Указанная композиция предназначена для применения в предотвращении или лечении инфекции внутреннего репродуктивного органа пациента-женщины по меньшей мере одним вирусом папилломы человека (ВПЧ), выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58. Композицию применяют интравагинально.

A1

202390164

202390164

A1

ТЕРАПИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО РИСКА

Настоящее изобретение относится к снижению факторов риска, таких как вирус папилломы человека (ВПЧ), p16 и Ki-67 во влагалищном секрете, а также к предотвращению или лечению ВПЧ-инфекции высокого риска внутреннего репродуктивного органа, такого как влагалище или шейка матки.

Вирусы папилломы очень разнообразны (De Villiers, E. M., et al. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27). Существует более 100 типов ВПЧ, распределенных по разным родам и видам вируса папилломы, часто обладающих менее чем 55% идентичностью последовательностей в своем геноме. Из них только около 10-15 % относятся к группе «высокого риска» (т. е. являются потенциальным фактором онкогенеза), остальные являются доброкачественными, например, вызывают папилломы (бородавки).

В настоящее время стандартом лечения инфекции ВПЧ высокого риска является вакцинация. Например, Гардасил® (Gardasil®, силгард) представляет собой широко используемую рекомбинантную вакцину против ВПЧ, нацеленную на ВПЧ6, ВПЧ11, ВПЧ16 и ВПЧ18, последние из которых считаются ВПЧ высокого риска. Однако эта вакцина подходит только для профилактики и, следовательно, может быть неэффективной у более взрослых людей, которые с большей вероятностью уже были инфицированы одним из этих типов ВПЧ до вакцинации. Как и в случае любой системной терапии, риск побочных эффектов вакцинации обычно выше, чем риски побочных эффектов, связанных с местной терапией. Более того, соблюдение режима вакцинации является сложной задачей, поскольку часть общественности в настоящее время критически относится к вакцинации в целом и вакцинам против ВПЧ в частности.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание улучшенной терапии инфекции, вызванной ВПЧ высокого риска, таким как ВПЧ16 или ВПЧ18, в частности терапии, которая эффективна для пациентов, уже имеющих инфекцию, вызванную одним из этих типов ВПЧ, и/или которую можно применять местно.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей селенитсодержащее соединение и фармацевтически приемлемую кислоту, выбранную из лимонной кислоты, уксусной кислоты, яблочной кислоты, угольной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, соляной кислоты, фруктовых кислот (например, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, щавелевая кислота и фумаровая кислота, в частности лимонная кислота) и их смесей. Композиция предназначена для применения в снижении факторов риска, таких как ВПЧ, p16 и/или Ki-67, во влагалищном секрете

пациента-женщины и/или для применения в (дополнительном) предотвращении или лечении инфекции внутреннего репродуктивного органа пациента-женщины по меньшей мере одним ВПЧ, выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58, в частности, где ВПЧ представляет собой ВПЧ16 и/или ВПЧ18. Композиция применяется пациентом интравагинально.

В ходе настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что фармацевтическая композиция эффективна против ВПЧ16, а также ВПЧ18 при интравагинальном применении, несмотря на то, что эти два типа ВПЧ высокого риска эволюционно очень далеки друг от друга (см. de Villiers et al., фиг. 1). Это было подтверждено контролируемым клиническим испытанием (см. Пример 2).

Хотя фармацевтическая композиция была ранее раскрыта для применения против других терапевтических показаний, эти раскрытия не предполагают и не предлагают настоящее изобретение:

US 2003/0180387 A1 относится к способу увеличения антиоксидантного потенциала селеносодержащих водных растворов. Раскрыто, что препарат, содержащий фармацевтически вводимую или совместимую с пищевыми продуктами форму селена, а именно селенит, и фармацевтически приемлемую или совместимую с пищевыми продуктами кислоту, выбранную из лимонной кислоты, уксусной кислоты, яблочной кислоты, угольной кислоты, различных фруктовых кислот и их смесей, можно применять для предотвращения или лечения инфекций простого герпеса, среди многих других показаний. Однако в документе не раскрывается ни интравагинальное применение, ни то, что целевой орган представляет собой внутренний репродуктивный орган пациента-женщины, ни применение композиции против вируса папилломы.

US 2005/0048134 A1 относится к применению селенитсодержащего соединения для местного или трансбуккального введения. Лечение или профилактика папилломавирусных инфекций, особенно в области гениталий, раскрывается как одно из многих показаний. Однако в документе не раскрывается ни интравагинальное применение, ни то, что целевой орган представляет собой внутренний репродуктивный орган пациента-женщины, ни применение композиции против вышеупомянутых типов ВПЧ высокого риска.

US 2013/0323328 A1 относится к фармацевтическому препарату, содержащему селенит или селенитсодержащие соединения, для лечения дисплазии шейки матки или карциномы. Однако в документе ничего не говорится о предотвращении или лечении инфекций в целом и о вышеупомянутых типах ВПЧ высокого риска в частности. Из указанного документа даже не следует настоящее изобретение, поскольку в нем

говорится, что «положительный результат обнаружения ВПЧ-инфекции часто не влияет на последующие терапевтические решения» и что раскрытие «не представляет собой стратегию, направленную против конкретного патогена, но скорее ориентировано на лечение воспалений, дисплазий и/или карцином шейки матки направленным образом, то есть оно также может применяться (долгое время) после того, как потенциальный патоген вызвал симптомы заболевания».

ВПЧ-инфекции могут быть специфически обнаружены, например, с помощью анализов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) или транскрипционно-опосредованной амплификации (ТМА) образцов биопсии, таких как мазки из шейки матки, или других методов, известных из уровня техники, поскольку последовательности генома ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58 известны. Последовательности генома этих типов ВПЧ, например, опубликованы в базе генетических данных (GenBank) Национального центра биотехнологической информации (NCBI) под следующими учетными номерами: K02718.1 (ВПЧ16), X05015.1 (ВПЧ18), J04353.1 (ВПЧ31), M12732.1 (ВПЧ33) и D90400.1 (ВПЧ58).

p16 (также известный как p16^{INK4a} или ингибитор циклинзависимой киназы 2A) представляет собой белок, который кодируется геном CDKN2A у человека. Сверхэкспрессия p16 является биомаркером некоторых трансформирующих ВПЧ-инфекций высокого риска, связанных с раком. Ki-67 (также известный как KI-67 или MKI67) представляет собой белок, который кодируется геном MKI67 у человека. Ki-67 является биомаркером пролиферации клеток. Оба этих биомаркера могут быть исследованы, например, с помощью теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария), который является коммерчески доступным одобренным цитологическим тестом (см., например, Ravarino, A. et al. (2012). CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. American Journal of Clinical Pathology, 138(5), 652-656).

В ходе создания настоящего изобретения было обнаружено, что терапия по изобретению особенно эффективна против инфекций ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 или ВПЧ58, когда они ассоциированы с биомаркерами p16 и Ki-67. Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациент является p16-положительным, предпочтительно p16-положительным и Ki-67-положительным по меньшей мере в области внутреннего репродуктивного органа. Предпочтительно фармацевтическую композицию применяют до тех пор, пока пациент не станет p16-отрицательным, предпочтительно p16-отрицательным и Ki-67-отрицательным в указанной области.

Специалист в данной области знает, как оценить, является ли область внутреннего репродуктивного органа p16-положительной, например, путем проведения биопсии в указанной области и использования анализа в отношении p16 (такого как иммуноцитохимический анализ), известного в данной области. Предпочтительно образец биопсии, полученный из области внутреннего репродуктивного органа, определяется как p16-положительный, если по меньшей мере одна клетка, предпочтительно по меньшей мере две соседние клетки, более предпочтительно по меньшей мере три соседние клетки, еще более предпочтительно по меньшей мере пять соседних клеток, в частности по меньшей мере десять соседних клеток сверхэкспрессируют p16 по сравнению со здоровой контрольной тканью, такой как здоровые соседние клетки в образце биопсии, предпочтительно, где каждая из указанных клеток является эпителиальной клеткой. И наоборот, такой образец биопсии предпочтительно определяется как p16-отрицательный, если менее десяти соседних клеток, предпочтительно менее пяти соседних клеток, более предпочтительно менее трех соседних клеток, еще более предпочтительно менее двух клеток, в частности ни одна клетка, сверхэкспрессируют p16 по сравнению со здоровой контрольной тканью, такой как здоровые соседние клетки в образце биопсии, предпочтительно, где каждая из указанных клеток является эпителиальной клеткой.

Дополнительно, специалист в данной области знает, как оценить, является ли область внутреннего репродуктивного органа Ki-67-положительной, например, путем проведения биопсии в указанной области и использования анализа в отношении Ki-67 (такого как иммуноцитохимический анализ), известного в данной области. Предпочтительно образец биопсии, полученный из области внутреннего репродуктивного органа, определяется как Ki-67-положительный, если по меньшей мере одна клетка, предпочтительно по меньшей мере две соседние клетки, более предпочтительно по меньшей мере три соседние клетки, еще более предпочтительно по меньшей мере пять соседних клеток, в частности по меньшей мере десять соседних клеток сверхэкспрессируют Ki-67 по сравнению со здоровой контрольной тканью, такой как здоровые соседние клетки в образце биопсии, при этом предпочтительно, что каждая из указанных клеток является эпителиальной клеткой. И наоборот, такой образец биопсии предпочтительно определяется как Ki-67-отрицательный, если менее десяти соседних клеток, предпочтительно менее пяти соседних клеток, более предпочтительно менее трех соседних клеток, еще более предпочтительно менее двух клеток, в частности ни одна клетка, сверхэкспрессируют Ki-67 по сравнению со здоровой контрольной тканью, такой как здоровые соседние клетки в образце биопсии, при этом предпочтительно, что каждая из указанных клеток является эпителиальной клеткой.

В частности предпочтительно, «p16-положительный и Ki-67-положительный» определяется как положительный результат в хорошо известном тесте CINtec® PLUS (Roche, Швейцария), особенно в соответствии с описанием в Руководстве по интерпретации результатов CINtec® PLUS (Roche, 2016). В этом Руководстве по интерпретации результатов положительный результат определяется как присутствие по меньшей мере одной двойной окрашенной эпителиальной клетки шейки матки (цитоплазма окрашивается в коричневый цвет (p16), и ядро окрашивается в красный цвет (Ki-67)).

В ходе создания настоящего изобретения выяснилось, что композиция по изобретению эффективна уже при неожиданно низких концентрациях селена. Следовательно, в дополнительном предпочтительном варианте осуществления общее содержание селена в фармацевтической композиции составляет 0,01-1,25 мг, предпочтительно 0,025-1,00 мг, более предпочтительно 0,05-0,75 мг, еще более предпочтительно 0,10-0,50 мг, еще даже более предпочтительно 0,15-0,40 мг, особенно 0,20-0,30 мг на 5 мл композиции. Очевидно, что «общее содержание селена» не означает, что селен должен присутствовать в композиции как элементарный селен. Например, 0,83 мг селенита натрия в качестве единственного селенсодержащего соединения на 5 мл композиции соответствует общему содержанию селена («содержание селен-эквивалента») 0,25 мг на 5 мл.

Также было обнаружено, что доза селена на одно применение может быть низкой и при этом оставаться эффективной. Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления общая доза селена составляет 0,01-1,25 мг, предпочтительно 0,025-1,00 мг, более предпочтительно 0,05-0,75 мг, еще более предпочтительно 0,10-0,50 мг, еще даже более предпочтительно 0,15-0,40 мг, особенно 0,20-0,30 мг на одно применение. Очевидно, что «общая доза селена» не означает, что селен должен присутствовать в композиции как элементарный селен. Например, 0,83 мг селенита натрия в качестве единственного селенсодержащего соединения применяемой единицы дозирования соответствует общей дозе селена («доза селен-эквивалента») 0,25 мг на одно применение.

Для повышенной эффективности предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция применялась по меньшей мере один раз в день предпочтительно в течение по меньшей мере 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере 60 дней, еще более предпочтительно по меньшей мере 90 дней.

Оказалось, что применение композиции только один раз в день пригодно для достижения эффективности. Поскольку это дополнительно снижает риск побочных

эффектов по сравнению с несколькими применениями в день, дополнительный предпочтительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции для применения по настоящему изобретению, где композицию применяют один раз в день предпочтительно в течение по меньшей мере 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере 60 дней, даже более предпочтительно по меньшей мере 90 дней.

Применение фармацевтической композиции может быть прекращено во время менструации пациента.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления композицию применяют до тех пор, пока инфекция внутреннего репродуктивного органа или его области больше не будет обнаруживаться.

Фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать другие подходящие ингредиенты и/или фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Предпочтительно фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит селенит в форме селенита натрия (который в основном присутствует в виде пентагидратного соединения, которое начинает выделять кристаллическую воду при 40 °C).

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанная композиция содержит одну или более кислот в общем количестве от 1 мг до 10 г кислоты, более предпочтительно от 10 мг до 5 г кислоты, в частности от 100 мг до 1 г кислоты на 100 г композиции (в частности, если кислота добавляется в твердой форме). Альтернативно, кислоту можно также добавлять в жидкой форме (например, с водой, то есть в виде водного раствора). Вода и водные растворы, соответственно, необязательно содержащие дополнительные ингредиенты, могут быть добавлены к композиции согласно настоящему изобретению в количестве от 0 до (около) 99,9 г, предпочтительно от 50 до 99 г, в частности от 80 до 98 г на 100 г композиции.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления композиция присутствует в форме геля, суспензии, эмульсии, суппозитория, такого как желатиновые капсулы или капсулы без желатина, спрея или порошка.

Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением, если она представлена в форме геля, предпочтительно содержит гелеобразующий агент. В качестве гелеобразующего агента можно использовать как неорганические, так и органические водные гелеобразующие агенты. Особенно подходящими гелеобразующими агентами являются производные целлюлозы, в частности карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и, в частности,

гидроксиэтилцеллюлоза. Предпочтительно гелеобразующие агенты, в частности гидроксиэтилцеллюлоза, используются в общей концентрации от 0,1 до 30 г, более предпочтительно от 0,5 до 5 г, в частности от 1 до 3 г на 100 г композиции.

Еще один особенно предпочтительный вариант осуществления композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением, особенно когда композиция присутствует в форме геля, содержит диоксид кремния, в частности высокодисперсный диоксид кремния, например, согласно WO 2001/85852 A1, в качестве технологической суспензионной среды и/или в качестве адсорбента. Предпочтительно используется количество SiO_2 от 100 мг до 50 г, более предпочтительно от 500 мг до 10 г, в частности от 1 г до 5 г на 100 г композиции.

Композиция для применения согласно настоящему изобретению предпочтительно имеет значение pH менее 7,0, более предпочтительно менее 5,0, в частности от 4,0 до 2,5.

Преимущественно композиция может содержать дополнительные вспомогательные вещества и/или дополнительные активные ингредиенты, в частности буферные вещества, красители, стабилизаторы, консерванты, вещества-носители или их комбинации. Предпочтительными примерами консервантов являются сорбат калия и бензоат натрия.

Более того, композиция может дополнительно содержать дополнительные активные агенты, такие как антибиотики, противовирусные агенты, антимикотики, ингибиторы боли, противовоспалительные агенты или их комбинации.

Настоящее изобретение также относится к способу отсрочки начала или способу лечения инфекции внутреннего репродуктивного органа пациента-женщины по меньшей мере одним ВПЧ, выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58, включающему

- получение фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе, и
- введение указанному пациенту эффективного количества композиции, причем указанную композицию применяют интравагинально.

Во всем контексте настоящего изобретения термин «предотвращение» или «профилактика», используемый в данном документе, означает предотвращение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта полностью, или почти полностью, или по меньшей мере в какой-то (предпочтительно значительной) степени, особенно когда пациент или субъект предрасположены к такому риску заражения заболеванием или состоянием.

Обычно пациент (у которого предпочтительно есть инфекция внутреннего репродуктивного органа, вызванная по меньшей мере одним ВПЧ, выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58 (в частности ВПЧ16 и/или ВПЧ18), и, особенно, у

которого была диагностирована указанная инфекция) нуждается в лечении по изобретению. В контексте лечения согласно изобретению для предотвращения ВПЧ-инфекции пациент может представлять собой пациента, у которого нет ВПЧ-инфекции, но имеется риск развития ВПЧ-инфекции.

В данном случае пациент, подлежащий предотвращению или лечению согласно изобретению, предпочтительно старше 20 лет, предпочтительно старше 30 лет, еще более предпочтительно старше 40 лет, еще даже более предпочтительно старше 50 лет.

Было обнаружено, что лечение по изобретению не столь эффективно у пациентов, у которых наблюдается иммуносупрессия. Следовательно, у пациента предпочтительно не наблюдается иммуносупрессии. В дополнение или в качестве альтернативы, у пациента предпочтительно нет рака и/или хронического вирусного заболевания (отличного от ВПЧ-инфекции).

Предпочтительно внутренний репродуктивный орган, упомянутый здесь, представляет собой влагалище или шейку матки пациента.

В данном документе термин «сверхэкспрессия» или аналогичный в отношении гена (продукта) А обычно может означать, что уровень экспрессии А (например, измеренный с помощью вестерн-блоттинга, или иммуногистохимии или иммуноцитохимии), например в образце биопсии, выше, чем уровень экспрессии соответствующего контроля (такого как здоровая ткань того же типа) по меньшей мере в 1,2 раза (то есть увеличение по меньшей мере на 20 %), предпочтительно по меньшей мере в 1,4 раза, более предпочтительно по меньшей мере в 1,6 раза, еще более предпочтительно по меньшей мере в 1,8 раза, особенно по меньшей мере в 2,0 раза.

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими фигурами и примерами, не ограничиваясь ими.

Фиг. 1: Выведение ВПЧ типов 16, 18, 31, 33 и 58. По сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся лечению, в активной группе, получавшей терапию по изобретению, наблюдалась гораздо большая скорость выведения ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58. «ВПЧ-отрицательный»: не обнаружено присутствие ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58. «ВПЧ-положительный»: обнаружено присутствие ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и/или ВПЧ58. «При скрининге»: первоначальный скрининг пациента, «на 3-м визите»: после 3×28 дней лечения один раз в день.

Фиг. 2: Улучшение p16/Ki-67 статуса. По сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся лечению, в активной группе, получавшей терапию по настоящему изобретению, наблюдалась гораздо большая частота ремиссии в отношении положительного двойного окрашивания p16/Ki-67. «p16/Ki-67-окрашивание -»:

отрицательное, как определено с помощью хорошо известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария). «p16/Ki-67-окрашивание +»: положительное, как определено с помощью хорошо известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария). «При скрининге»: первоначальный скрининг пациента, «на 3-м визите»: после 3×28 дней лечения один раз в день.

Пример 1 - Фармацевтическая композиция для интравагинальной терапии инфекции, вызванной ВПЧ типов 16, 18, 31, 33 и 58.

Композиция представляет собой водный вагинальный гель, содержащий следующие ингредиенты (на 5 мл геля):

высокодисперсный диоксид кремния	10,00 мг
лимонная кислота	24,80 мг
селенит натрия	0,83 мг
(соответствует 0,25 мг эквивалента селена)	
бензоат натрия	2,50 мг
сорбат калия	5,00 мг
гидроксиэтилцеллюлоза	100,00 мг
вода	(до 5 мл)

Пример 2 - Контролируемое клиническое испытание

Настоящее испытание представляло собой рандомизированное проспективное открытое с контрольной группой многоцентровое исследование лечения один раз в день в течение 3 × 28 дней с помощью композиции примера 1 (n = 116 пациентов-женщин, возраст 25-60 лет, без хронических вирусных заболеваний, рака и иммунодепрессивного лечения). Суточная доза составляла 5 мл композиции, применяемой интравагинально.

58 пациентов находились в активной группе (лечились композицией из примера 1) и 58 пациентов в контрольной группе (не получали лечения). Средний возраст в активной группе составлял $34,5 \pm 7,4$ года, а в контрольной составлял $33,6 \pm 7,5$ лет.

Набор испытуемых проводился в 3 центрах. Мазки из шейки матки получали в соответствии со стандартной процедурой, известной в уровне техники, сохраняя их в специальной жидкой среде под названием SurePath® (Becton & Dickinson). Образцы анализировали, среди прочего, с помощью набора для цитологии CINtec® PLUS (Roche, Швейцария).

Клиническое испытание проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 2013 г. и ISO 14155: 2011 + Cor 1: 2011.

Результаты

Полученные данные демонстрируют явно улучшенный результат для пациентов в активной группе по всем измеренным параметрам. Сообщалось только о нескольких незначительных побочных эффектах.

По сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся лечению, в активной группе, получавшей терапию по изобретению, наблюдалась гораздо большая скорость выведения ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58 (см. Фиг. 1).

Кроме того, по сравнению с контрольной группой, не подвергавшейся лечению, в активной группе, получавшей терапию по изобретению, наблюдалась гораздо большая частота ремиссии в отношении положительного двойного окрашивания p16/Ki-67 (см. Фиг. 2).

Эти результаты демонстрируют исключительную пригодность композиции в отношении упомянутых здесь ВПЧ-показаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей селенитсодержащее соединение и фармацевтически приемлемую кислоту, выбранную из уксусной кислоты, яблочной кислоты, угольной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, соляной кислоты, фруктовых кислот и их смесей, для предотвращения или лечения инфекции внутреннего репродуктивного органа пациента-женщины по меньшей мере одним вирусом папилломы человека (ВПЧ), выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58, причем указанную композицию применяют интравагинально.

2. Применение по п. 1, где указанный пациент является р16-положительным, предпочтительно р16-положительным и Ki-67-положительным по меньшей мере в области внутреннего репродуктивного органа, при этом предпочтительно, что композицию применяют до тех пор, пока указанный пациент не становится р16-отрицательным, предпочтительно р16-отрицательным и Ki-67-отрицательным в указанной области.

3. Применение по п. 1 или п. 2, где общее содержание селена составляет 0,01-1,25 мг, предпочтительно 0,025-1,00 мг, более предпочтительно 0,05-0,75 мг, еще более предпочтительно 0,10-0,50 мг, еще даже более предпочтительно 0,15-0,40 мг, особенно 0,20-0,30 мг на 5 мл композиции.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где общая доза селена составляет 0,01-1,25 мг, предпочтительно 0,025-1,00 мг, более предпочтительно 0,05-0,75 мг, еще более предпочтительно 0,10-0,50 мг, еще даже более предпочтительно 0,15-0,40 мг, особенно 0,20-0,30 мг на одно применение.

5. Применение по любому из пп. 1-4, где композицию применяют по меньшей мере один раз в день, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере 60 дней, еще более предпочтительно по меньшей мере 90 дней; причем при необходимости применение прекращают во время менструации указанного пациента.

6. Применение по любому из пп. 1-5, где композицию применяют один раз в день, причем при необходимости применение прекращают во время менструации указанного пациента.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где применение прекращают во время менструации указанного пациента.

8. Применение по любому из пп. 1-7, где композицию применяют до тех пор, пока инфекция внутреннего репродуктивного органа больше не будет обнаруживаться.

9. Применение по любому из пп. 1-8, где композиция представлена в форме геля, суспензии, эмульсии, суппозитория, такого как желатиновые капсулы или капсулы без желатина, спрея или порошка.

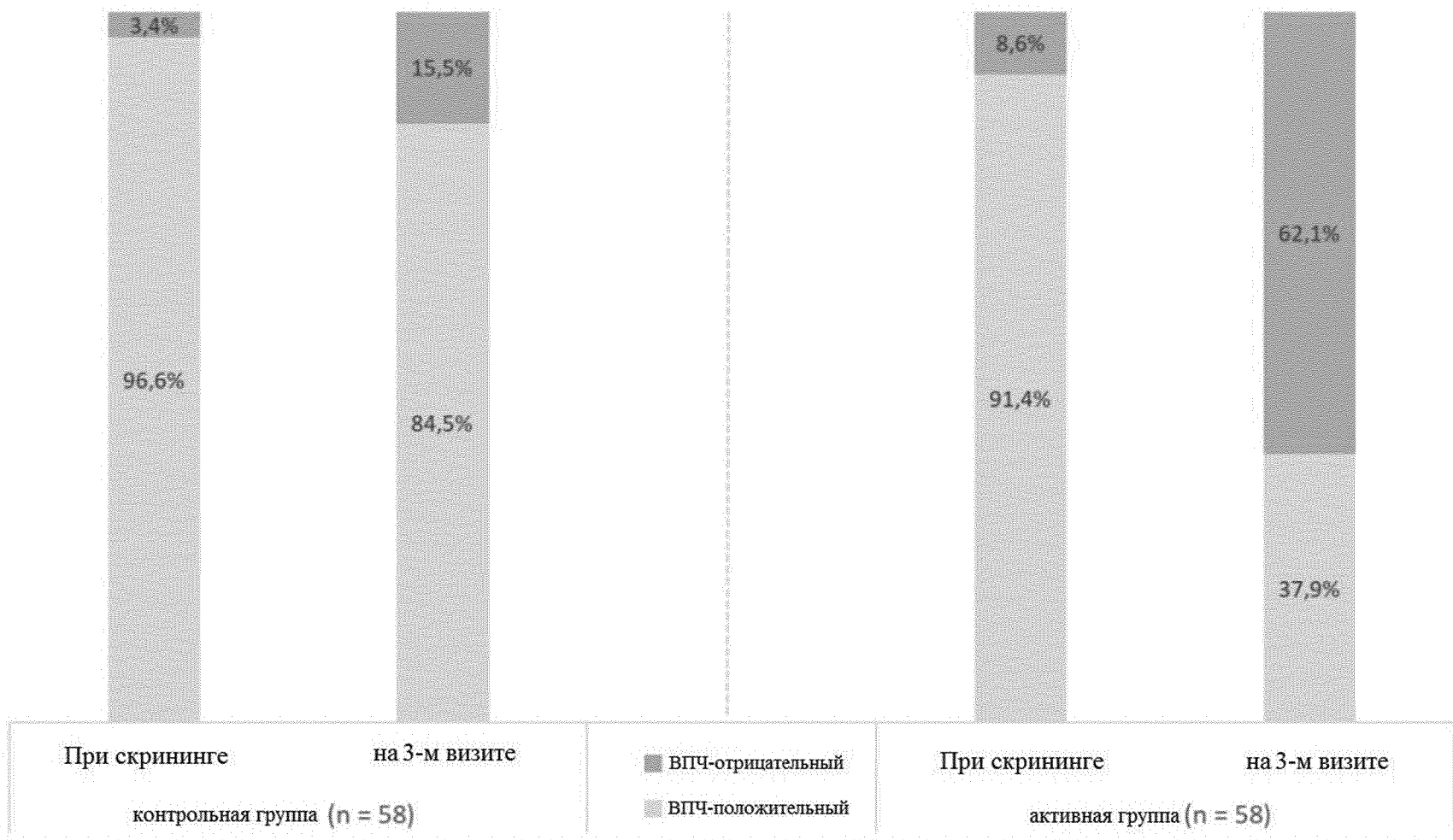
10. Применение по любому из пп. 1-9, где композиция дополнительно содержит диоксид кремния, предпочтительно высокодисперсный диоксид кремния.

11. Применение по любому из пп. 1-10, где композиция имеет рН менее 7,0, предпочтительно менее 5,0, в частности от 4,0 до 2,5.

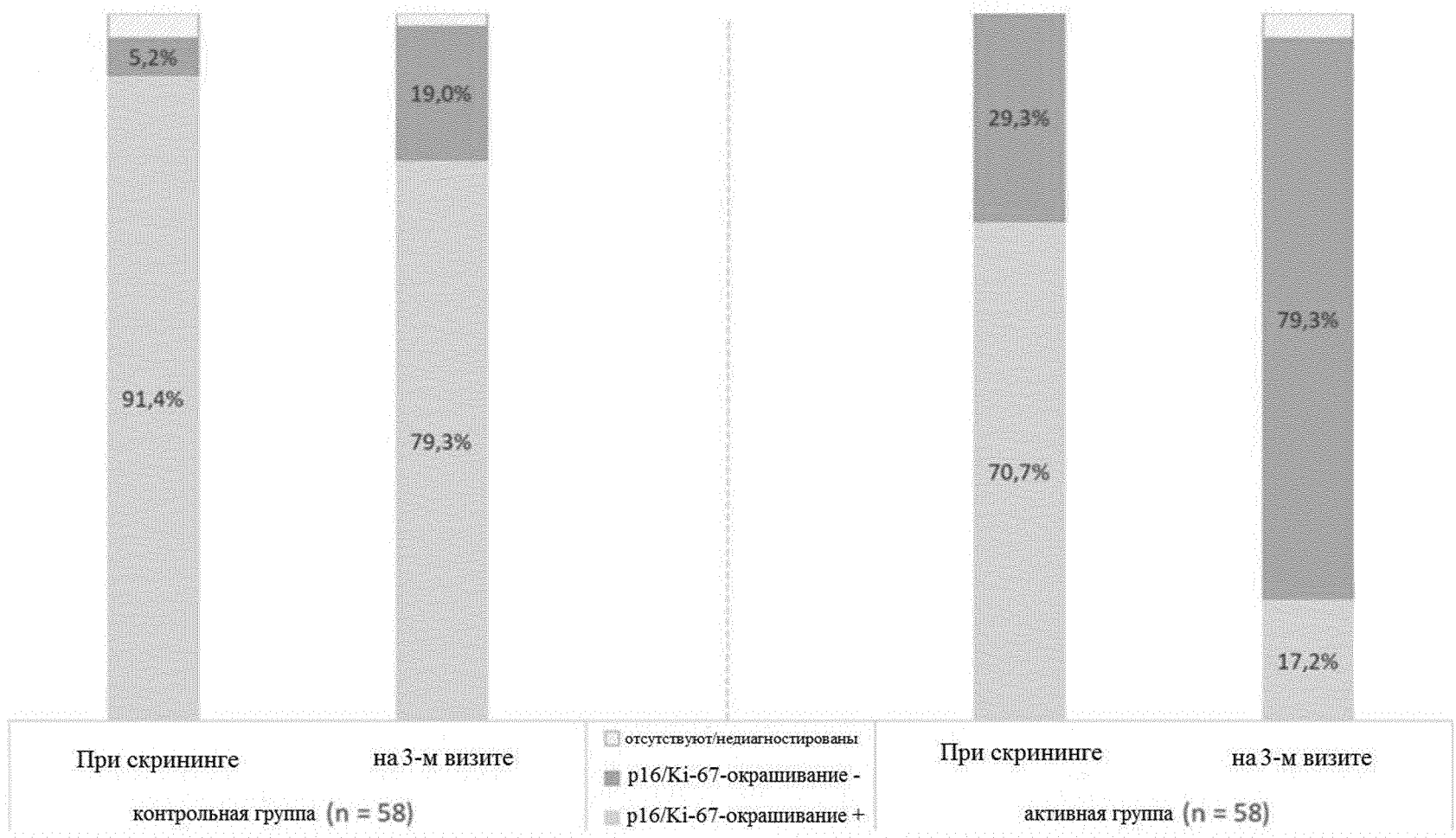
12. Применение по любому из пп. 1-11, где селенитсодержащее соединение представляет собой селенит натрия.

13. Применение по любому из пп. 1-12, где внутренний репродуктивный орган представляет собой влагалище или шейку матки указанного пациента.

14. Применение по любому из пп. 1-13, где у указанного пациента нет рака и/или хронического вирусного заболевания, отличного от ВПЧ-инфекции, и/или у указанного пациента не наблюдается иммуносупрессии.



Фигура 1



Фигура 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference R 75416	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2019/072926	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 August 2019 (28-08-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28 August 2018 (28-08-2018)
Applicant SELO MEDICAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/072926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/185 A61K31/19 A61K31/191 A61K9/00 A61K9/06
A61K47/38 A61K33/04 A61P31/12

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/109685 A1 (SELO MEDICAL GMBH [AT]; FUCHS NORBERT [AT]) 23 August 2012 (2012-08-23) cited in the application the whole document	1-15
X	WO 03/047604 A1 (VIS VITALIS LIZENZ & HANDELS [AT]; KUKLINSKI BODO [DE]; KOESSLER PETER) 12 June 2003 (2003-06-12) cited in the application claims 1,6,10-15; example 6	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2019

Date of mailing of the international search report

29/10/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ganschow, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/072926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012109685	A1	23-08-2012	
		AR 085265 A1	18-09-2013
		AT 511159 A1	15-09-2012
		AU 2012219005 A1	19-09-2013
		BR 112013020702 A2	18-10-2016
		CA 2826999 A1	23-08-2012
		CL 2013002353 A1	27-06-2014
		CN 103379899 A	30-10-2013
		CN 107582563 A	16-01-2018
		CY 1117768 T1	17-05-2017
		EA 201300910 A1	28-02-2014
		EA 201691236 A1	31-10-2016
		EP 2675432 A1	25-12-2013
		ES 2577150 T3	13-07-2016
		GE P201606590 B	10-01-2017
		HR P20160891 T1	23-09-2016
		HU E029811 T2	28-03-2017
		JP 5986110 B2	06-09-2016
		JP 2014505708 A	06-03-2014
		ME 02422 B	20-09-2016
		MX 342098 B	13-09-2016
		PL 2675432 T3	31-10-2016
		PT 2675432 T	26-07-2016
		SM T201600233 B	31-08-2016
		TW 201309308 A	01-03-2013
		UA 112767 C2	25-10-2016
		US 2013323328 A1	05-12-2013
		US 2019125787 A1	02-05-2019
		WO 2012109685 A1	23-08-2012

WO 03047604	A1	12-06-2003	
		AT 404212 T	15-08-2008
		AT 412703 B	27-06-2005
		AU 2002358403 A1	17-06-2003
		CA 2468906 A1	12-06-2003
		CA 2735287 A1	12-06-2003
		CA 2819731 A1	12-06-2003
		CA 2819733 A1	12-06-2003
		EP 1450825 A1	01-09-2004
		ES 2311641 T3	16-02-2009
		US 2005048134 A1	03-03-2005
		US 2011038956 A1	17-02-2011
		US 2018028559 A1	01-02-2018
		US 2018028560 A1	01-02-2018
		WO 03047604 A1	12-06-2003
