

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048159**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.10.30

(21) Номер заявки

202292101

(22) Дата подачи заявки

2021.03.03(51) Int. Cl. **A61K 31/19** (2006.01)**A61K 31/194** (2006.01)**A61K 31/185** (2006.01)**A61K 31/191** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)**A61K 33/04** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 9/06** (2006.01)**A61K 9/02** (2006.01)**A61K 9/10** (2006.01)**A61K 9/107** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61K 47/02** (2006.01)**A61K 47/38** (2006.01)**A61K 47/12** (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНОМАЛИЙ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ КЛЕТОК, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕНИТОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И КИСЛОТУ

(31) **20160817.1**(32) **2020.03.03**(33) **EP**(43) **2022.10.26**(86) **PCT/EP2021/055230**(87) **WO 2021/175877 2021.09.10**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗЕЛЮ МЕДИКАЛ ГМБХ (AT)

(72) Изобретатель:

Фукс Норберт (AT)

(74) Представитель:

**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)**(56) **WO-A1-2012109685****EP-A1-3616693**

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, the whole document

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, the whole document

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, содержащее селенит, 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, для применения в уменьшении прогрессирования аномалий цервикальных клеток у пациента-женщины, где указанный пациент является p16-положительным и Ki-67-положительным, по меньшей мере, в области шейки матки. Указанную композицию применяют интравагинально.

B1**048159****048159 B1**

Настоящее изобретение относится к композиции для применения в лечении аномалий цервикальных клеток.

Скрининг цервикального мазка (также известный как тест Папаниколау (Pap) или мазок по Папаниколау) является широко распространенной практикой для обнаружения потенциально предраковых и раковых процессов в шейке матки у пациенток-женщин. Как правило, аномалии цервикальных клеток классифицируют в соответствии с системой Бетесда (см. Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Definitions, Criteria and Explanatory Notes. Springer; 2015). Такие аномалии включают атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US), атипичные плоскоклеточные клетки, нельзя исключать плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение HSIL (ASC-H), атипичные клетки железистого эпителия (AGC), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (LSIL) и плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL), среди прочих. Известно, что эти аномалии могут улучшаться, но также ухудшаться со временем. В связи с этим ремиссия определяется как полное восстановление после аномальных результатов цитологического мазка, регрессия определяется как улучшение результатов цитологического мазка (например, от HSIL до LSIL или ASC-US, или от LSIL до ASC-US), устойчивость определяется как отсутствие изменений результатов цитологического мазка, и прогрессирование определяется как ухудшение результатов цитологического мазка (например, от ASC-US до ASC-H или LSIL, или от ASC-H до LSIL, или от LSIL до HSIL).

В зависимости от тяжести аномалий цервикальных клеток и часто после периода "динамического наблюдения", чтобы оценить, будут ли аномалии ослабевать или регрессировать спонтанно (или, наоборот, будет продолжаться или даже прогрессировать), рекомендуются хирургические вмешательства в соответствии с общими рекомендациями по лечению. Типичные процедуры включают конусообразное иссечение, криотерапию, электрохирургическое петлевое иссечение (LEEP) или крупнопетлевое иссечение цервикальной зоны трансформации (LLETZ).

Поскольку любое хирургическое вмешательство сопряжено с определенным риском для здоровья, существует необходимость в нехирургических вмешательствах для уменьшения степени прогрессирования аномалий цервикальных клеток, чтобы уменьшить необходимость в хирургическом вмешательстве или по меньшей мере инвазивность хирургического вмешательства, если такое вмешательство все еще необходимо.

Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение нехирургического лечения, которое уменьшает степень прогрессирования аномалий цервикальных клеток.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, содержащее селенит, 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 уменьшении прогрессирования аномалий цервикальных клеток (как правило, как определено с помощью скрининга цервикального мазка) у пациентки-женщины. Композиция применяется пациентом интравагинально. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения пациент является p16-положительным и Ki-67-положительным (то есть p16/Ki-67-двойной-положительный) по меньшей мере в области шейки матки и/или по меньшей мере часть аномалий цервикальных клеток является p16-положительной и Ki-67-положительной (то есть p16/Ki-67-двойной-положительной).

В ходе осуществления настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что фармацевтическая композиция не только эффективна в увеличении ремиссии и регрессии аномалий цервикальных клеток, но, что удивительно, и в уменьшении прогрессирования аномалий цервикальных клеток. Это было подтверждено контролируемым клиническим исследованием (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 селен-содержащих водных растворов. Раскрыто, что состав, содержащий фармацевтически применяемую 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 раскрыто ни интравагинальное применение, ни то, что органом-мишенью является шейка матки, ни терапевтическое показание согласно изобретению.

US 2005/0048134 A1 относится к применению соединения, содержащего селенит, для местного или трансбуккального введения. Лечение или профилактика инфекций вирусов папилломы, в частности в области гениталий, раскрывается как одно из многих показаний. Однако в документе не раскрыто ни интравагинальное применение, ни то, что органом-мишенью является шейка матки, ни терапевтическое показание согласно изобретению.

US 2013/0323328 A1 (также опубликованный как WO 2012/109685 A1) относится к фармацевтическому составу, содержащему селенит или соединения, содержащие селенит, для лечения цервикальной

дисплазии или карцином. Однако в документе не раскрывается, по меньшей мере, терапевтическое показание согласно изобретению.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения аномалии цервикальных клеток, подлежащие лечению, выбраны из ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL и HSIL, предпочтительно из ASC-US, ASC-H, AGC и LSIL, более предпочтительно из ASC-US, ASC-H и AGC, еще более предпочтительно из ASC-US и ASC-H, в частности из ASC-US, все в соответствии с системой Бетесда (см. также объяснение и цитирование книги выше).

В вариантах осуществления изобретения пациент имеет аномалии цервикальных клеток, выбранные из ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL и HSIL, предпочтительно из ASC-US, ASC-H, AGC и LSIL, более предпочтительно из ASC-US, ASC-H и AGC, еще более предпочтительно из ASC-US и ASC-H, в частности из ASC-US; в частности, как определено с помощью скрининга цервикального мазка (особенно указанной области шейки матки).

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения указанное прогрессирование аномалий цервикальных клеток включает (или дополнительно определено как) по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL, изменения ASC-US на HSIL, изменения ASC-H на AGC, изменения ASC-H на LSIL, изменения ASC-H на HSIL, изменения AGC на LSIL, изменения AGC на HSIL и изменения LSIL на HSIL, предпочтительно по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL, изменения ASC-US на HSIL, изменения ASC-H на AGC, изменения ASC-H на LSIL и изменения ASC-H на HSIL, более предпочтительно по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL и изменения ASC-US на HSIL, в частности, по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H и изменения ASC-US на LSIL. Предпочтительно такое изменение определяют через по меньшей мере 30 дней, предпочтительно по меньшей мере 60 дней, более предпочтительно по меньшей мере 90 дней, еще более предпочтительно по меньшей мере 120 дней, еще более предпочтительно по меньшей мере 150 дней или даже по меньшей мере 180 дней после первоначального скрининга, который может, например, выполняться при начале лечения согласно изобретению.

В контексте настоящего изобретения уменьшение прогрессирования предпочтительно определяется как не включающее увеличение ремиссии и увеличение регрессии.

p16 (также известный как p16^{INK4a} или ингибитор циклин-зависимой киназы 2A) представляет собой белок, который кодируется геном CDKN2A у человека. Сверхэкспрессия p16 является биомаркером повышенного риска рака шейки матки. 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 протестированы, 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). p16/Ki-67 двойное окрашивание также раскрыто в Schmidt, Dietmar, et al. "p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study." *Cancer cytopathology* 119.3 (2011): 158-166.

В ходе настоящего изобретения было обнаружено, что терапия по изобретению особенно эффективна при уменьшении прогрессирования аномалий цервикальных клеток, когда они связаны 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 шейки матки (и/или по меньшей мере часть аномалий цервикальных клеток является p16-положительной и/или Ki-67-положительной). Предпочтительно фармацевтическую композицию применяют до тех пор, пока пациент не станет p16-отрицательным, предпочтительно p16-отрицательным и Ki-67-отрицательным в указанной области (и/или до тех пор, пока по меньшей мере часть аномалий цервикальных клеток не станет p16-отрицательной и/или Ki-67-отрицательной).

Специалисту в данной области техники известно, как оценить, является ли область шейки матки (или по меньшей мере часть аномалий клеток) p16-положительной, например, путем выполнения биопсии в указанной области и с использованием анализа p16 (такого как иммуноцитохимический анализ), известного в данной области техники. Предпочтительно образец биопсии, полученный из области шейки матки, 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 частно-

сти ни одна клетка, сверхэкспрессирует 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 специалисту в данной области техники также известно, как оценить, является ли область шейки матки (или по меньшей мере часть аномалий клеток) Ki-67-положительной, например, путем выполнения биопсии в указанной области и с использованием анализа Ki-67 (такого как иммуноцитохимический анализ), известного в данной области техники. Предпочтительно образец биопсии, полученный из области шейки матки, 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, предпочтительно, где 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, предпочтительно, где каждая из указанных клеток является эпителиальной клеткой.

В особенно предпочтительном варианте "p16-положительный и Ki-67-положительный" определяется как положительный результат в хорошо известном тесте CINtec® PLUS (Roche, Швейцария), в частности в соответствии с Руководством 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), а ядро окрашивается в красный цвет (Ki-67)).

В ходе настоящего изобретения выяснилось, что композиция по изобретению является эффективной уже при неожиданно низких концентрациях селена. Следовательно, в дополнительном предпочтительном варианте осуществления общее содержание селена в фармацевтической композиции составляет от 0,01 до 1,25 мг, предпочтительно от 0,025 до 1,00 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мг, еще более предпочтительно от 0,10 до 0,50 мг, еще даже более предпочтительно от 0,15 до 0,40 мг, в частности от 0,20 до 0,30 мг на 5 мл композиции. Очевидно, что "общее содержание селена" не означает, что селен должен присутствовать в композиции в форме элементарного селена. Например, 0,83 мг селенита натрия в качестве единственного соединения, содержащего селен, на 5 мл композиции соответствует общему содержанию селена ("содержание эквивалента селена") 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 от 0,01 до 1,25 мг, предпочтительно от 0,025 до 1,00 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мг, еще более предпочтительно от 0,10 до 0,50 мг, еще даже более предпочтительно от 0,15 до 0,40 мг, в частности от 0,20 до 0,30 мг на одно применение. Очевидно, что "общая доза селена" не означает, что селен должен присутствовать в композиции в форме элементарного селена. Например, 0,83 мг селенита натрия в качестве единственного соединения, содержащего селен, применяемой единицы дозирования соответствует общей дозе селена ("доза эквивалента селена") 0,25 мг на одно применение.

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

Оказалось, что применение композиции только один раз в день приемлемо 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 по изобретению для применения, где композицию применяют один раз в день, предпочтительно в течение по меньшей мере 30 дней, более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 дней, даже более предпочтительно в течение по меньшей мере 90 дней.

Применение фармацевтической композиции может быть прекращено во время менструации пациента.

Фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать дополнительные подходящие ингредиенты и/или фармацевтически приемлемые эксципиенты.

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 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). В качестве альтернативы кислоту можно также добавлять в ее 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 не содержащие желатина капсулы, спрея или порошка.

Если она представлена в форме геля, фармацевтическая композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением 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, гидроксипропилцеллюлоза. Предпочтительно гелеобразующие агенты, в частности гидроксипропилцеллюлоза, 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 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 SiO₂ от 100 мг до 50 г, более предпочтительно от 500 мг до 10 г, в частности от 1 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.

Предпочтительно композиция может содержать дополнительные эксципиенты 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 уменьшения прогрессирования аномалий цервикальных клеток у пациента-женщины (предпочтительно, где указанный пациент является p16-положительным и Ki-67-положительным по меньшей мере в области шейки матки), включающему получение фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе, и введение пациенту эффективного количества композиции, причем указанную композицию применяют интравагинально.

Как правило, пациент нуждается в лечении согласно изобретению.

Согласно конкретному предпочтительному варианту статус инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) указанной области шейки матки, предпочтительно всей шейки матки пациента неизвестен или не определен. Дополнительно или в качестве альтернативы указанная область шейки матки, предпочтительно вся шейка матки предпочтительно не инфицирована любым ВПЧ, выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58 (предпочтительно ни одним из пяти).

Инфекции ВПЧ могут быть специфически обнаружены, например, с помощью анализов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) или транскрипционно-опосредованной амплификации (ТМА) образцов биопсии, таких как цервикальные мазки, или других методов, известных в данной области, поскольку последовательности генома ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58 известны. Последовательности генома этих типов ВПЧ, например, опубликованы в базе генетических данных 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).

В данном документе пациент, подлежащий лечению согласно изобретению, предпочтительно старше 20 лет, предпочтительно старше 30 лет, еще более предпочтительно старше 40 лет, еще даже более предпочтительно старше 50 лет. Пациент представляет собой человека.

Было обнаружено, что лечение согласно изобретению не столь эффективно у пациентов, которые являются иммуносупрессивными. Следовательно, пациент предпочтительно не является иммуносупрессивным. Дополнительно или в качестве альтернативы у пациента предпочтительно нет рака и/или хронического вирусного заболевания (или хронического вирусного заболевания, отличного от инфекции ВПЧ).

В данном документе термин "сверхэкспрессия" или аналогичный в отношении гена (продукта) А обычно может означать, что уровень экспрессии А (как, например, измерено 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, в частности по меньшей мере в 2,0 раза.

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

Фиг. 1: Разница в результатах цервикального мазка - скрининг относительно посещения 3. Промежуточный анализ показал, что по сравнению с необработанной контрольной группой степень прогрессирования была значительно снижена в активной группе, получавшей терапию по изобретению (0,0% в активной группе по сравнению с 20,7% в контрольной группе). "При скрининге": первоначальный скрининг пациента, "при посещении 3": после 3×28 дней лечения один раз в день.

Фиг. 2: Разница в результатах цервикального мазка - скрининг относительно посещения 4. По сравнению с необработанной контрольной группой степень прогрессирования оставалась значительно сниженной в активной группе, получавшей терапию по изобретению, даже через месяцы после окончания лечения (1,9% в активной группе по сравнению с 19,3% в контрольной группе). "При скрининге": первоначальный скрининг пациента, "при посещении 4": через шесть месяцев после первоначального скрининга.

Фиг. 3: Улучшение p16/Ki-67 статуса. Значительно большая степень ремиссии от p16/Ki-67 двойного положительного окрашивания наблюдалась в активной группе, получавшей терапию по изобретению, даже через месяцы после окончания лечения. "p16/Ki-67 -": отрицательный, как определено с помощью известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария). "p16/Ki-67 +": положительный, как определено с помощью известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария).

Фиг. 4А и 4В: Сравнение между пациентами, которые были p16/Ki-67-отрицательными на исходном уровне (фиг. 4А), и пациентами, которые были p16/Ki-67-положительными на исходном уровне (фиг. 4В). Обе группы пациентов получали пользу от терапии по изобретению также в отношении p16/Ki-67 статуса; то есть поддержание p16/Ki-67-отрицательного статуса или изменение статуса обратно на p16/Ki-67-отрицательный. Неожиданно для группы пациентов, которые были p16/Ki-67-положительными на исходном уровне (фиг. 4В), процент пациентов, для которых терапия согласно изобретению имела преимущество в отношении p16/Ki-67 статуса в течение периода наблюдения, был намного больше, если сравнивать соответствующую активную группу с соответствующей контрольной группой. "p16/Ki-67(-)": отрицательный, как определено с помощью известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария). "p16/Ki-67(+)": положительный, как определено с помощью известного теста CINtec® PLUS (Roche, Швейцария).

Пример 1. Фармацевтическая композиция для применения в уменьшении прогрессирования аномалий цервикальных клеток

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 исследование

Настоящее исследование представляло собой рандомизированное проспективное открытое с контрольной группой многоцентровое исследование лечения один раз в день в течение 3×28 дней с помощью композиции из примера 1 (пациенты-женщины, возраст 25-60 лет, без хронических вирусных заболеваний, рака и иммуносупрессивного лечения).

Суточная доза составляла 5 мл композиции, применяемой интравагинально.

Набор испытуемых проводился в 3 центрах. Цервикальные мазки получали в соответствии со стандартной процедурой, известной в данной области, сохраняя их в специальной жидкой среде под названием SurePath® (Becton & Dickinson), и оценивали в соответствии с классификацией Бетесда. Образцы дополнительно анализировали с помощью набора для цитологии CINtec® PLUS (Roche, Швейцария).

Промежуточный анализ проводили после того, как около 50% пациентов (N = 111; 50% оцениваемых в каждой группе) завершили около 3 месяцев в исследовании (фиг. 1). Заключительные оценки с большими группами пациентов проводили в конце исследования, через 3 месяца после окончания лечения (см. фиг. 2 и 3).

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 необработанной контрольной группой степень прогрессирования была заметно снижена в активной группе, получавшей терапию по изобретению (фиг. 1, 0,0% в активной группе по сравнению с 20,7% в контрольной группе), и оставалась заметно сниженной даже через месяцы после окончания лечения (см. фиг. 2, 1,9% в активной группе по сравнению с 19,3% в контрольной группе).

Кроме того, по сравнению с необработанной контрольной группой в активной группе, получавшей терапию по изобретению, наблюдалась гораздо большая степень ремиссии от p16/Ki-67 двойного положительного окрашивания (см. фиг. 3).

Кроме того, для группы пациентов, которые были p16/Ki-67-положительными на исходном уровне, процент пациентов, для которых терапия согласно изобретению имела преимущество в отношении p16/Ki-67 статуса в течение периода наблюдения, был особенно большим (см. фиг. 4A и 4B), что стало неожиданным.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение, содержащее селенит, 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, для уменьшения прогрессирования аномалий цервикальных клеток у пациента-женщины, где указанный пациент является p16-положительным и Ki-67-положительным, по меньшей мере, в области шейки матки, причем указанную композицию применяют интравагинально.

2. Применение по п.1, где указанные аномалии цервикальных клеток выбраны из ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения), ASC-H (атипичные плоскоклеточные клетки, нельзя исключить плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение), AGC (атипичные клетки железистого эпителия), LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) и HSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени), предпочтительно из ASC-US, ASC-H, AGC и LSIL, более предпочтительно из ASC-US, ASC-H и AGC, еще более предпочтительно из ASC-US и ASC-H, в частности из ASC-US.

3. Применение по п.1 или 2, где композицию применяют до тех пор, пока пациент не станет p16-отрицательным, предпочтительно p16-отрицательным и Ki-67-отрицательным в указанной области.

4. Применение по любому из пп.1-3, где общее содержание селена составляет от 0,01 до 1,25 мг, предпочтительно от 0,025 до 1,00 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мг, еще более предпочтительно от 0,10 до 0,50 мг, еще более предпочтительно от 0,15 до 0,40 мг, в частности от 0,20 до 0,30 мг на 5 мл композиции; и/или где общая доза селена составляет от 0,01 до 1,25 мг, предпочтительно от 0,025 до 1,00 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мг, еще более предпочтительно от 0,10 до 0,50 мг, еще более предпочтительно от 0,15 до 0,40 мг, в частности от 0,20 до 0,30 мг на 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 в течение по меньшей мере 60 дней, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 90 дней; необязательно причем применение прекращают во время менструации пациента.

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

7. Применение по любому из пп.1-6, где применение прекращают во время менструации пациента; и/или где применение прекращают по меньшей мере на 30 дней, более предпочтительно по меньшей мере на 60 дней, еще более предпочтительно по меньшей мере на 90 дней после лечения в течение по меньшей мере 30 дней, более предпочтительно в течение по меньшей мере 60 дней, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно причем применение прекращают во время менструации пациента.

8. Применение по любому из пп.1-7, где указанное прогрессирование аномалий цервикальных клеток включает по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL, изменения ASC-US на HSIL, изменения ASC-H на AGC, изменения ASC-H на LSIL, изменения ASC-H на HSIL, изменения AGC на LSIL, изменения AGC на HSIL и изменения LSIL на HSIL, предпочтительно по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL, изменения ASC-US на HSIL, изменения ASC-H на AGC, изменения ASC-H на LSIL и изменения ASC-H на HSIL, более предпочтительно по меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H, изменения ASC-US на AGC, изменения ASC-US на LSIL и изменения ASC-US на HSIL, в частности меньшей мере одно из следующего: изменения ASC-US на ASC-H и изменения ASC-US на LSIL.

9. Применение по любому из пп.1-8, где композиция представлена в форме геля, суспензии, эмульсии, суппозитория, такого как желатиновые капсулы или не содержащие желатина капсулы, 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 фармацевтически приемлемая кислота представляет собой лимонную кислоту.

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

14. Применение по любому из пп.1-13, где статус инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) указанной области шейки матки, предпочтительно всей шейки матки, пациента неизвестен или не определен; или где указанная область шейки матки, предпочтительно вся шейка матки, не инфицирована любым ВПЧ, выбранным из ВПЧ16, ВПЧ18, ВПЧ31, ВПЧ33 и ВПЧ58, предпочтительно ни одним ВПЧ.

15. Применение по любому из пп.1-14, где у пациента нет рака, и/или хронического вирусного заболевания или хронического вирусного заболевания, отличного от инфекции ВПЧ, и/или где пациент не является иммуносупрессивным.

| Активная группа Композиция из примера 1 | | Цитология при посещении 3 - Пациенты (n) | | | | | | | Разница в результатах цервикального мазка - Пациенты (%) | | | | |
|--|--------------|--|------------|-----------|----------|----------|-----------|----------|--|--------------|--------------|--------------|------------------|
| Цитология при скрининге | Пациенты (n) | Нормальная | Реактивная | ASC-US | ASC-H | AGC | LSIL | HSIL | Ремиссия + регрессия | Ремиссия | Регрессия | Устойчивость | Прогрессирование |
| Нормальная | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Реактивная | 2 | 2 | | | | | | | 100,0% | 100,0% | | | |
| ASC-US | 14 | 8 | 2 | 4 | | | | | 71,4% | 57,1% | 14,3% | 28,6% | |
| ASC-H | 6 | 2 | | 4 | | | | | 100,0% | 33,3% | 66,7% | | |
| AGC | 1 | 1 | | | | | | | 100,0% | 100,0% | | | |
| LSIL | 30 | 12 | 3 | 3 | 3 | 1 | 8 | | 73,3% | 40,0% | 33,3% | 26,7% | |
| HSIL | 5 | 1 | | 2 | | | 2 | | 100,0% | 20,0% | 80,0% | | |
| Общая | 58 | 26 | 5 | 13 | 3 | 1 | 10 | 0 | 79,3% | 44,8% | 34,5% | 20,7% | 0,0% |

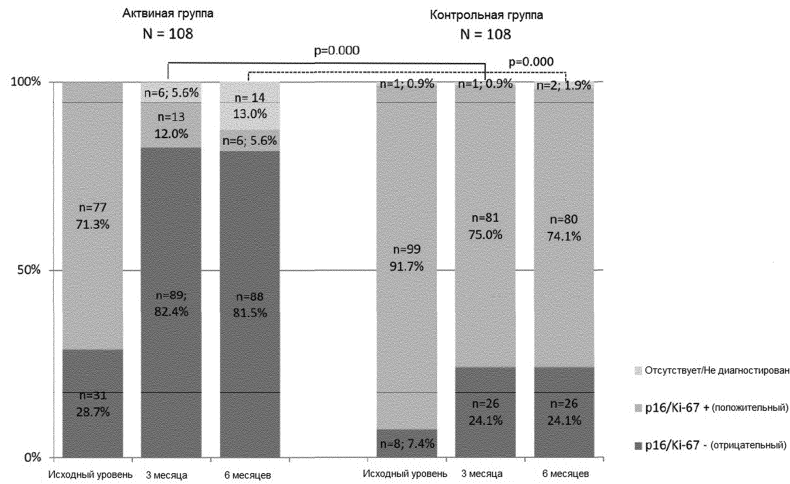
| Контрольная группа "Динамическое наблюдение" | | Цитология при посещении 3 - Пациенты (n) | | | | | | | Разница в результатах цервикального мазка - Пациенты (%) | | | | |
|---|--------------|--|------------|----------|----------|----------|-----------|----------|--|--------------|-------------|--------------|------------------|
| Цитология при скрининге | Пациенты (n) | Нормальная | Реактивная | ASC-US | ASC-H | AGC | LSIL | HSIL | Ремиссия + регрессия | Ремиссия | Регрессия | Устойчивость | Прогрессирование |
| Нормальная | 1 | | 1 | | | | | | | | | | 100,0% |
| Реактивная | 0 | | | | | | | | | | | | |
| ASC-US | 8 | | | 2 | | | 6 | | | | | 25,0% | 75,0% |
| ASC-H | 7 | 1 | | 1 | 2 | | 3 | | 28,6% | 14,3% | 14,3% | 28,6% | 42,9% |
| AGC | 1 | | | | | | 1 | | | | | | 100,0% |
| LSIL | 41 | 5 | | 2 | 2 | | 31 | 1 | 22,0% | 12,2% | 9,8% | 75,6% | 2,4% |
| HSIL | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Общая | 58 | 6 | 1 | 5 | 4 | 0 | 41 | 1 | 19,0% | 10,3% | 8,6% | 60,3% | 20,7% |

Фиг. 1

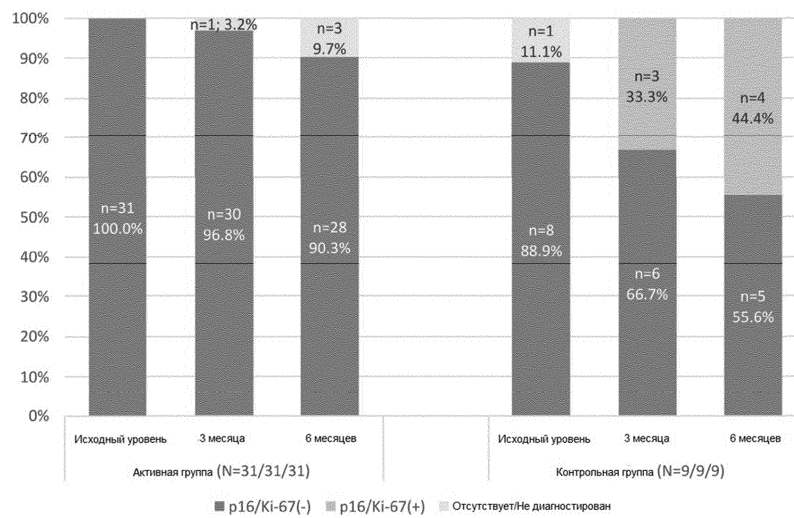
| Количество пациентов Цитология при скрининге | | Цитология - посещение 4 - Активная группа | | | | | | | Разница в результатах цервикального мазка - Пациенты (%) | | | | |
|---|--------------|---|------------|-----------|----------|----------|-----------|----------|--|--------------|--------------|--------------|------------------|
| Цитология при скрининге | Пациенты (n) | Нормальная | Реактивная | ASC-US | ASC-H | AGC | LSIL | HSIL | Ремиссия и Регрессия | Ремиссия | Регрессия | Устойчивость | Прогрессирование |
| Нормальная | 1 | 1 | | | | | | | | | | 100,0% | |
| Реактивная | 5 | 5 | | | | | | | 100,0% | 100,0% | | | |
| ASC-US | 21 | 16 | | 4 | | | 1 | | 76,2% | 76,2% | | 19,0% | 4,8% |
| ASC-H | 7 | 4 | | 3 | | | | | 100,0% | 57,1% | 42,9% | | |
| AGC | 1 | 1 | | | | | | | 100,0% | 100,0% | | | |
| LSIL | 59 | 36 | | 10 | 2 | 1 | 9 | 1 | 83,1% | 61,0% | 22,0% | 15,3% | 1,7% |
| HSIL | 9 | 3 | | 2 | 3 | | 1 | 1 | 88,9% | 22,2% | 66,7% | 11,1% | |
| Общая | 103 | 65 | 0 | 19 | 5 | 1 | 11 | 2 | 83,5% | 62,1% | 21,4% | 14,6% | 1,9% |

| Количество пациентов Цитология при скрининге | | Цитология - посещение 4 - Контрольная группа | | | | | | | Разница в результатах цервикального мазка - Пациенты (%) | | | | |
|---|--------------|--|------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|--|--------------|--------------|--------------|------------------|
| Цитология при скрининге | Пациенты (n) | Нормальная | Реактивная | ASC-US | ASC-H | AGC | LSIL | HSIL | Ремиссия и Регрессия | Ремиссия | Регрессия | Устойчивость | Прогрессирование |
| Нормальная | 1 | | | | | | | 1 | | | | | 100,0% |
| Реактивная | 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% | 22,2% | 16,7% | 38,9% |
| AGC | 1 | | | | | | 1 | | | | | | 100,0% |
| LSIL | 60 | 5 | 1 | 9 | 4 | | 40 | 1 | 31,7% | 8,3% | 23,3% | 66,7% | 1,7% |
| HSIL | 5 | | 1 | 1 | 1 | | 2 | 0 | 100,0% | | 100,0% | | |
| Общая | 109 | 15 | 2 | 21 | 12 | 0 | 57 | 2 | 34,9% | 13,8% | 21,1% | 43,9% | 19,3% |

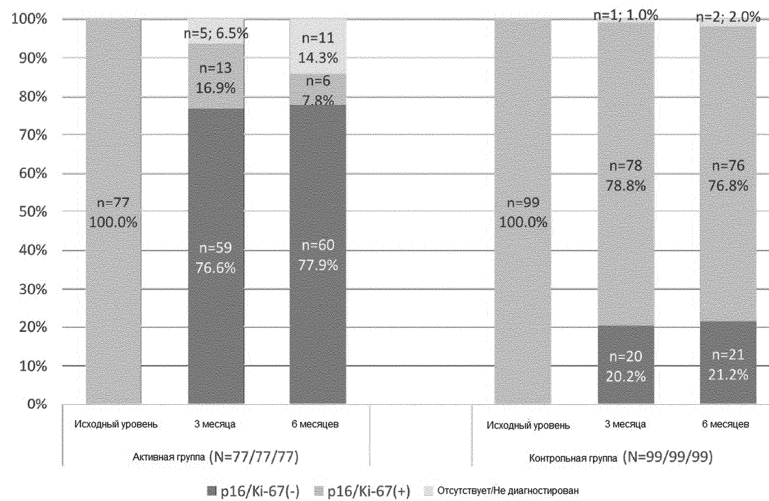
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В

