



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104703601 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 10

(21) 申请号 201380045847. 5

(22) 申请日 2013. 07. 02

(30) 优先权数据

13/540, 749 2012. 07. 03 US

13/687, 273 2012. 11. 28 US

13/932, 445 2013. 07. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/049046 2013. 07. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/008248 EN 2014. 01. 09

(71) 申请人 格雷斯拉兰生物科技股份有限公司

地址 美国纽约

申请人 贾斯蒂斯·E·奥比

(72) 发明人 贾斯蒂斯·E·奥比

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 谭玮

(51) Int. Cl.

A61K 31/4706(2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

用于治疗 and 抑制病毒感染的组合物和方法

(57) 摘要

提供了用于治疗, 以及抑制和预防, 乳头瘤病毒的感染和上皮损害, 即, 与此相关的在哺乳动物宿主中皮肤和粘膜表面的疣的组合物和方法, 以及抑制在感染细胞内的乳头瘤病毒的复制的方法。所述组合物包含治疗有效量的活性成分, 其包含至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 或在每一种情况下, 其药学上可接受的盐。所述方法包含局部给药治疗和 / 或抗病毒有效量的这种化合物到需要这种治疗的哺乳动物宿主, 例如人类, 虽然可替换的其他给药途径也可使用, 包括但不限于经皮给药, 经粘膜给药, 呼吸给药, 和通过注射给药。

1. 一种在需要的哺乳动物受试者中治疗存在的乳头瘤病毒感染的方法, 包含向所述哺乳动物受试者给药治疗有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的治疗的方法, 其中所述化合物任选地与至少一种药学上可接受的非活性成分一起给药。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的治疗的方法, 其中乳头瘤病毒感染的特征在于存在上皮损害。

4. 一种在哺乳动物受试者中抑制或预防乳头瘤病毒感染的进展的方法, 包含向所述哺乳动物受试者给药抗病毒有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求 4 的治疗的方法, 其中所述化合物是任选地与至少一种药学上可接受的非活性成分一起给药。

6. 一种用于在哺乳动物宿主中治疗乳头瘤病毒感染的药物组合物, 包含治疗有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 进一步任选地包含至少一种药学上可接受的非活性成分。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的药物组合物, 其中乳头瘤病毒感染的特征在于存在上皮损害。

9. 一种在哺乳动物中治疗病毒诱导的肿瘤的方法, 其中所述肿瘤与乳头瘤病毒相关, 所述方法包含向需要这种治疗的哺乳动物应用权利要求 6 或 7 所述的组合物。

10. 一种在需要的人中治疗存在的乳头瘤病毒感染的方法, 包含向所述人给药治疗有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 10 所述的治疗的方法, 其中所述化合物任选地与至少一种药学上可接受的非活性成分一起给药。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的治疗的方法, 其中乳头瘤病毒感染的特征在于存在上皮损害。

13. 根据权利要求 12 所述的治疗的方法, 其中上皮损害是选自皮肤或粘膜表面的肉疣, 扁平疣, 跖疣和肛门生殖器疣的一种或多种。

14. 一种在人中抑制或预防乳头瘤病毒感染进展的方法, 包含向所述人给药抗病毒有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求 14 所述的治疗的方法, 其中所述化合物任选地与至少一种药学上可接受的非活性成分一起给药。

16. 一种在人宿主中治疗乳头瘤病毒感染的药物组合物, 包含治疗有效量的至少一种化合物, 所述化合物选自氯喹, 羟氯喹, 阿莫地喹, 及其各自的药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 进一步任选地包含至少一种药学上可接受的非活性成分。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的药物组合物, 其中乳头瘤病毒感染的特征在于存在上

皮损害。

19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物,其中上皮损害是选自皮肤或粘膜表面的肉疣,扁平疣,跖疣和肛门生殖器疣的一种或多种。

20. 一种在人类中治疗病毒疾病的方法,所述病毒疾病选自肛门生殖器疣,肉疣,扁平疣,跖疣和乳头瘤病毒,所述方法包含向需要这种治疗的人类给药权利要求 16 或 17 所述的组合物。

21. 一种在人中治疗病毒诱导肿瘤的方法,其中所述肿瘤与人乳头瘤病毒相关,所述方法包含向需要这种治疗的人应用权利要求 16 或 17 所述的组合物。

22. 一种在人中治疗病毒诱导肿瘤的方法,其中所述肿瘤与人乳头瘤病毒相关并且选自肉疣,扁平疣,跖疣和肛门生殖器疣,所述方法包含向需要这种治疗的人应用权利要求 16 或 17 所述的组合物。

23. 一种在已感染乳头瘤病毒的细胞内抑制所述病毒的复制的方法,所述方法包含将已感染所述病毒的细胞暴露给抗病毒有效量的至少一种化合物,所述化合物选自氯喹,羟氯喹,阿莫地喹,及其各自的药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述暴露步骤包含在存在所述至少一种化合物的情况下培养所述细胞。

25. 一种在细胞内治疗乳头瘤病毒感染的方法,所述方法包含将已感染所述病毒的细胞暴露给抗病毒有效量的至少一种化合物,所述化合物选自氯喹,羟氯喹,阿莫地喹,及其各自的药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述暴露步骤包含在存在所述至少一种化合物的情况下培养所述细胞。

用于治疗 and 抑制病毒感染的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及用于在哺乳动物宿主中治疗和抑制乳头瘤病毒感染和除去乳头瘤病毒起源 (genesis) 的疣, 和特别的, 涉及治疗和预防与在哺乳动物中乳头瘤病毒感染相关的生殖器疣以及皮肤和粘膜表面的其他疣和损害的组合物和方法。更具体的, 本发明涉及用于治疗 and 抑制人乳头瘤病毒复制的组合物和方法, 从而消除这些疣和损害的诱因。

背景技术

[0002] 人乳头瘤病毒是一种乳头瘤病毒科的病毒, 其感染人类的表皮, 这种感染可导致上皮损害或生长, 特别是疣, 也被称为湿疣或乳头瘤。已经鉴别出多种不同的人乳头瘤病毒类型, 其通常通过皮肤到皮肤的接触 (或粘膜接触) 传播, 包括性接触。人乳头瘤病毒 6 和 11 型最常与难看的和令人尴尬的疣相关, 但通常为非癌性的, 在男性生殖器上, 在阴道内或周围, 在肛门内或周围, 在咽喉内或周围, 包括喉, 或其他皮肤和 / 或粘膜区域。其他人乳头瘤病毒类型包括, 但不限于, 16 和 18 型, 其也是通过皮肤到皮肤的接触 (或粘膜接触) 传播, 包括性接触, 并与难看的和通常使人尴尬的肛门生殖器疣相关。人乳头瘤病毒还已知通常在几种类型的癌中发挥作用, 可能事实上引起它们, 所述癌包括子宫颈, 阴道, 外阴, 阴茎, 肛门, 直肠和 / 或口咽的癌, 不过 16 和 18 型与 6 和 11 以及其他类型相比与更高的癌症风险相关。其他人乳头瘤病毒类型包括 1 型, 其与难看的但通常非癌性的出现在足部的疣相关。本发明可被用于治疗 and 抑制由所有上述人乳头瘤病毒类型引起的感染, 但本发明不限于仅由上述人乳头瘤病毒类型引起的感染的治疗和抑制。

[0003] 由人乳头瘤病毒引起的感染, 和与这种病毒相关的疣, 通常使用如下组合物和 / 或方法的一种来治疗和 / 或去除: 冷冻疗法, 其涉及用液氮冷冻非正常细胞; 锥形切除术 (conization), 或锥体活组织检查 (cone biopsy), 其外科手术地去除非正常区域; 或环形电外科切除术 (LEEP), 其用电流去除非正常细胞。对于在低敏感区域的疣, 可应用酸来帮助终结疣; 可以注射 canadid 抗原来刺激免疫系统来打退疣; 可以使用一种称为咪喹莫特的局部药物; 或不使用任何治疗, 其意味着简单的等待来看是否细胞能自己治愈。

[0004] 然而, 许多这些组合物和 / 或方法包括灼烧或冷冻掉疣 (使用化学品或电流), 其通常是令人痛苦的过程, 和无论如何会留下难看的瘢痕。其他的是利用调整对病毒的免疫应答的药物以便治疗疣, 但这些通常需要更多时间来对抗病毒和终结疣, 其并不总是出现。另外, 虽然这些方法可以用于针对和治疗存在的疣, 它们未必治疗潜在的病毒, 其可导致疣的再生, 因为疣是病毒感染的表现。

[0005] 因此, 本发明的一个主要目标是提供用于治疗由人乳头瘤病毒引起的感染和消除与这种病毒相关的疣, 特别地但不限于, 与 1、6、11、16 和 18 型相关的那些的组合物和方法。

[0006] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由人乳头瘤病毒引起的感染和消除与这种病毒相关的疣的组合物和方法, 其中组合物足够安全以便局部用于皮肤的高敏感区域, 例如可见于生殖器区域。

[0007] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由人乳头瘤病毒引起的感染和消除与这种病毒相关的疣的组合物和方法,其能通过不同给药途径和以不同剂型向人给药。

[0008] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由人乳头瘤病毒引起的感染和消除与这种病毒相关的疣的组合物和方法,其也能被用于覆盖这种疣在常规外科清除术后留下的瘢痕,以便预防这种疣的再生。

[0009] 本发明的另一个目标是提供用于治疗由人乳头瘤病毒引起的感染和消除与这种病毒相关的疣的组合物和方法,其通过抑制病毒的复制,提供疣的快速缓解和终结,以及持续的缓解以预防其他疣的形成。

发明内容

[0010] 本发明提供了用于治疗与人乳头瘤病毒相关感染的组合物和方法;例如感染在人中可表现为上皮损害,包括疣,和特别是皮肤疣,损害和肛门生殖器疣。本发明的用于治疗和消除这种疣的组合物包含至少一种化合物,所述化合物选自氯喹,羟氯喹和阿莫地喹。更特别地,组合物包含或者单独的氯喹或单独的羟氯喹或单独的阿莫地喹,或其药学上可接受的盐,作为活性成分,或者这些化合物的任意两个或全部三个的组合,或其药学上可接受的盐,作为活性成分。任选地,组合物还可包含合适的药学上可接受的载体,赋形剂和/或助剂,和/或其他非活性成分,例如乙醇,利多卡因,肾上腺素和/或苯海拉明。据信本发明的组合物通过抑制引起这种疣的人乳头瘤病毒的复制来发挥作用。

[0011] 本发明的方法包含通过一种或多种本领域熟知的途径向人类给予药物组合物,所述药物组合物包含至少一种化合物,所述化合物选自氯喹,羟氯喹,阿莫地喹及其药学上可接受的盐。目前,下述是优选的给药途径:局部(皮上(epicutaneous)),剂型例如凝胶,霜剂,喷雾剂,皂或其他洗漱装置(bathing apparatus);经皮,剂型为贴剂;通过阴道或直肠经粘膜(亦称药用栓递药),剂型为例如,分别为胚珠或栓剂;经鼻,例如通过吸入产生的气雾微滴来递药,例如在喷雾器的帮助下;和皮下输注,剂型为注射剂。用于给药根据本发明的药物组合物的其他途径也是可能的。

[0012] 因此,本发明的一个方面一般性地涉及通过抑制病毒的进一步复制,用于治疗患有乳头瘤病毒感染的人或哺乳动物受试者的方法。在这方面的一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在发明的这个方面的另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。

[0013] 本发明的另一个方面一般性地涉及通过抑制病毒的复制,用于在人或哺乳动物受试者中预防或抑制人乳头瘤病毒感染的进展或进展复发的方法。在这个方面的一个实施方

式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在发明的这个方面的另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含向受试者给药抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐以及抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。

[0014] 本发明的另一个方面一般性地涉及通过抑制病毒复制,用于在人或哺乳动物宿主中治疗乳头瘤病毒感染的药物组合物。在这个方面的一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在发明这个方面的另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐连同治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,组合物包含治疗有效量的氯喹或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。

[0015] 本发明的另一个方面一般性地涉及用于在人或哺乳动物源的细胞中治疗乳头瘤病毒感染的方法,以及在人或哺乳动物源的已感染乳头瘤病毒的细胞中抑制这种病毒复制的方法。在这个方面的一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在发明的这个方面的另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的羟氯喹或其药学上可接受的盐连同抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,方法包含将细胞暴露于抗病毒有效量的氯喹或其药学上可接受的盐以及抗病毒有效量的阿莫地喹或其药学上可接受的盐。

[0016] 通过下述发明详述给出的其最优选的实施方式,本发明的这些和其他方面,特征,目标和优点对本领域技术人员来说将更加明显。

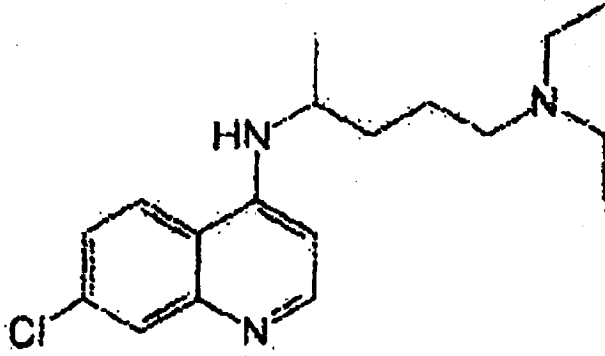
[0017] 发明详述

[0018] 本发明存在于针对已知化合物氯喹、羟氯喹和阿莫地喹或其药学上可接受盐,它

们全部之前已经被用于抗疟剂和 / 或治疗免疫系统疾病的发现, 和在治疗人和其他哺乳动物乳头瘤病毒感染中, 和特别是, 在治疗和抑制这种病毒的复制中和消除与这种感染相关的疣中, 以及预防这种疣的复发中。

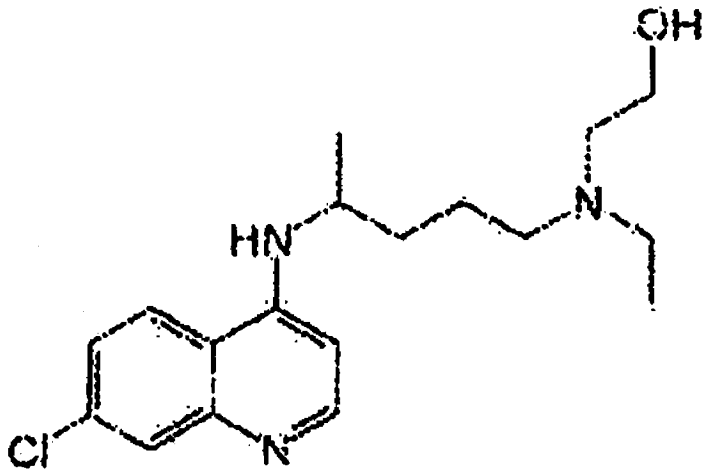
[0019] 氯喹, 羟氯喹和阿莫地喹的分子结构式提供如下, 分别如式 (I), 式 (II) 和式 (III)。

[0020]

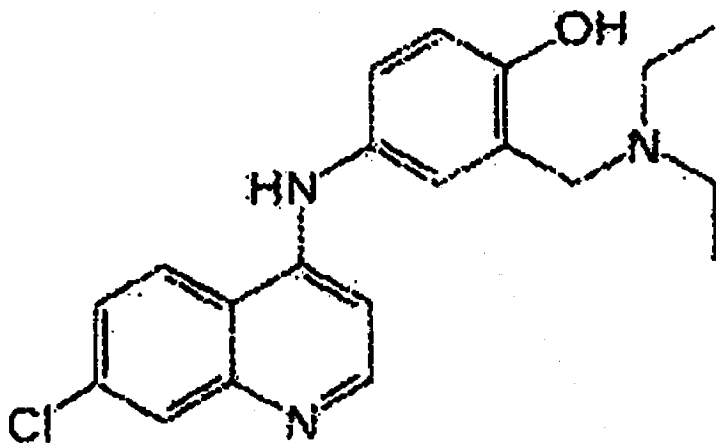


式 (I)

[0021]



式 (II)



式 (III)

[0022] 已知,并能从上述结构式中看到。这三个化合物互相关联,因为它们的结构具有相同的杂二环部分,即,4-氨基喹啉部分的7-氯衍生物。氯喹(式I)已经以商品名 Resochin 市售,而羟氯喹(式II)已经以商品名 Plaquenil 市售,和阿莫地喹(式III)已经以商品名 Camoquin 市售。氯喹在市场上可买到的药学上可接受的盐为氯喹磷酸盐,和可以固体(片剂)形式购买自多种来源,如 Ohm Laboratories, Inc. of North Brunswick, NJ, U. S. A., 而预制备水溶液可以购买自多种来源,包括 Sai Parenterals(P)Ltd. of Hyserabad, India, 或 Scott Edil Pharmacia Ltd. of Jhannajri, India。羟氯喹,以固体(片剂)形式,在市场上可买到的药学上可接受的盐为羟氯喹硫酸盐,和可以购买自多种来源,例如 West-Ward Pharmaceutical Corporation of Eatontown, NJ, U. S. A.。阿莫地喹,以固体(片剂)形式,在市场上可买到的药学上可接受的盐为阿莫地喹盐酸盐,和可以购自多种来源,包括 Parke, Davis&Company, Pfizer Inc. 的一个部分,总部设在 New York, NY, U. S. A.。

[0023] 在优选的实施方式中,本发明的组合物包含单独氯喹(式I)或单独羟氯喹(式

II) 或单独阿莫地喹 (式 III) 作为活性成分, 或者氯喹与羟氯喹组合, 或氯喹与阿莫地喹组合, 或羟氯喹与阿莫地喹组合, 或者氯喹与羟氯喹和阿莫地喹组合作为活性成分。一般地, 如上所述和如下详述, 本发明的方法包含, 在优选实施方式中, 向哺乳动物例如人类给药本发明的包含一个或多个活性成分的药物组合物, 使用一种或多种优选的给药途径, 其包括直接局部 (皮上) 给药, 剂型为例如凝胶, 霜剂, 洗液, 溶液, 喷雾剂, 皂或其他洗漱装置; 经皮给药, 剂型为贴剂; 通过阴道或直肠经粘膜给药 (亦称药用栓递药), 剂型为例如, 分别为胚珠或栓剂; 呼吸给药, 例如通过鼻孔和鼻腔通道吸入产生的气雾微滴来递药, 例如在喷雾器的帮助下; 和皮下输注, 剂型为皮内注射剂。

[0024] 虽然本发明的组合物和方法将参考局部、经皮和注射给药途径来在下面举例描述, 但可以理解, 本发明不限于具体的描述的实例, 并还扩展到使用其他合适的根据本发明的药物组合物给药途径, 如同对本领域技术人员来说是显而易见的, 包括但不限于其他局部和 / 或胃肠外途径, 例如经颊, 经结膜, 经气管, 肌肉内, 血管内, 经喉部, 或经眼, 甚至或肠内 (经口) 途径, 可最终被认为更优选的任意一种或多种。最终选择的对于任意给药途径的合适制剂是已知的, 并已经描述在众所周知的文本中, 包括例如 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Mack Publishing Company, Easton, PA. 和因此这种制剂可以由本领域普通技术人员容易的制备。

[0025] 然而容易理解, 任意药物的合适剂量从一个个体到另一个个体将发生变化, 取决于多种因素例如痛苦的强度和选择的给药途径, 以及患者的体重, 年龄和性别。因此, 本发明药物组合物的有效剂量将由这方面的专业人员来决定, 例如医生或其他健康护理提供者, 取决于这些或其他参数。然而, 仅出于说明的原因, 针对局部、经皮和输注给药途径, 如下给出了示例的制剂、制备步骤和剂量用于指导。

[0026] 当本发明的包含氯喹作为唯一活性成分的组合物用于局部 (上皮) 给药时, 剂型为凝胶或喷雾剂, 组合物优选包含氯喹外加任选的非活性成分。所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油 (Peppermint spirit oil), 且凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻 (jelly) 或软膏, 而喷雾剂型可额外包含为 2% 溶液的利多卡因。所有的非活性成分是常规的和市售自多种来源。所述非活性成分仅是示例性的, 但包括如下目的: 利多卡因充当止痛剂, 乙醇充当抗菌剂, 而薄荷精油用于提供令人愉悦的气味。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物可以从下述给出的起始成分制备:

[0027]

氯喹磷酸盐	4000 mg (8 500-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10mg
乙醇 (70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2. 5ml
水	2. 5ml

[0028] 优选的, 所述组合物的制备方法为, 通过在研钵中粉碎氯喹磷酸盐片剂, 然后按上述清单顺序加入每种非活性成分, 足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中, 而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0029] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者如下给药。受影响区域首先用一个或多个酒精

棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉 (nail filing) 装置或仪器 (其能购自多种来源,包括美容用品商店) 轻轻打磨处理 (filed) 大约 30 秒:仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要 (和不应该) 打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨通过改善在疣和药物之间的接触来加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量 (或等于手指尖表面积的数量) 的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0030] 当本发明的包含氯喹作为唯一活性成分的组合物被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型 (如上所述制备) 可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时 (大约) 用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0031] 当本发明的包含氯喹作为唯一活性成分的组合物被以注射剂型给药时,组合物优选包含氯喹连同任选的非活性成分的水溶液。非活性成分可包含苯海拉明,利多卡因溶液和肾上腺素。一种特别的优选的组合物在如下给出:

[0032]

氯喹磷酸盐溶液	20ml
利多卡因 (2%溶液)	5ml
肾上腺素注射液 1: 1000	2.5ml
苯海拉明 50mg/ml	2.5ml

[0033] 每毫升的氯喹磷酸盐溶液含有 64.5mg B.P. (英国药典) 的氯喹磷酸盐,其相当于 40mg 的氯喹。所有的非活性成分是常规的和可市场购买自多种来源。非活性成分包括如下目的:利多卡因充当局部麻醉剂,苯海拉明充当抗组胺剂来减少任何可能的对活性成分的变态反应,而肾上腺素作用为收缩小血管。优选的,这种组合物通过将活性成分与非活性成分混合来制备 (以任意顺序)。以便得到足够量的注射剂型的药物来填满 30ml 的药水瓶。

[0034] 这种药物的注射剂型优选如下向患者给药。结核菌素注射器,每个具有 3ml 至 5ml 的容量,被用于从 30ml 药水瓶中抽取从 0.5ml 至 1ml 的等分部分。随后这种量被注射 (适当的消毒) 到每个疣或受影响区域的内部或者基底部底下,每日一次,5-7 天,直至疣或感染消失。虽然通过注射给药是对于药物给药的最快起效途径,其仅为显现在一个或多个体腔内或在皮肤硬表面上的疣或感染的优选给药的途径,所述皮肤硬表面例如脚趾或足的其他部分,手指或手的其他部分,肘和膝盖,对于出现在男性生殖器上的疣其不是优选给药途径。进一步的,虽然上面已经描述了仅关于包含氯喹作为唯一活性成分的本发明组合物的注射剂型的制备,本领域普通技术人员将能够制备本发明下述其他组合物的注射剂型,包括包含单独羟氯喹或单独阿莫地喹的那些,和包括包含三种活性成分中的多于一种的那些。

[0035] 当本发明的包含羟氯喹作为唯一活性成分的组合物用于局部 (上皮) 给药时,剂

型为凝胶或喷雾,组合物优选包含羟氯喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为2%溶液的利多卡因。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物可以从下述给出的起始成分制备:

[0036]

羟氯喹硫酸盐	2400 mg (12 200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10mg
乙醇 (70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0037] 优选的,组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎羟氯喹硫酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0038] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者局部给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括美容用品商店)打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0039] 当本发明的包含羟氯喹作为唯一活性成分的组合物被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0040] 当本发明的包含阿莫地喹作为唯一活性成分的组合物用于局部(上皮)给药时,剂型为凝胶或喷雾,组合物优选包含阿莫地喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为 2%溶液的利多卡因。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物在下述给出:

[0041]

阿莫地喹盐酸盐	800 mg (4 200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10gm
乙醇 (70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0042] 优选的,所述组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎阿莫地喹盐酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0043] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括美容用品商店)轻轻打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨通过改善疣和药物之间的接触来加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0044] 当本发明的包含阿莫地喹作为唯一活性成分的组合物的用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0045] 当本发明的包含氯喹和羟氯喹联合作为活性成分的组合物的用于局部(上皮)给药时,剂型为凝胶或喷雾,组合物优选包含氯喹和羟氯喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为 2% 溶液的利多卡因。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物在下述给出:

[0046]

氯喹磷酸盐	4000 mg (8 500-mg 片剂)
羟氯喹硫酸盐	2400 mg (12200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10gm
乙醇 (70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0047] 优选的,所述组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎氯喹磷酸盐片剂连同羟氯喹硫酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0048] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括美容用品商店)打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0049] 当本发明的包含氯喹和羟氯喹联合作为活性成分的组合物的被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0050] 当本发明的包含氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合物的用于局部(上皮)给药时,剂型为凝胶或喷雾,组合物优选包含氯喹和阿莫地喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为 2% 溶液的利多卡因。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物可由下述给出的起始成分制备:

[0051]

氯喹磷酸盐	4000 mg (8 500-mg 片剂)
阿莫地喹盐酸盐	800 mg (4 200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10mg
乙醇(70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0052] 优选的,所述组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎氯喹磷酸盐片剂连同阿莫地喹盐酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0053] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括

美容用品商店) 打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0054] 当本发明的包含氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0055] 当本发明的包含羟氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合用于局部(上皮)给药时,剂型为凝胶或喷雾,组合物优选包含羟氯喹和阿莫地喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为 2% 溶液的利多卡因。一种特别优选的用于凝胶剂型的组合物可由下述给出的起始成分制备:

[0056]

羟氯喹硫酸盐	2400 mg (12 200-mg 片剂)
阿莫地喹盐酸盐	800 mg (4 200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%或软膏 5%	分别 10 ml 或 10mg
乙醇(70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0057] 优选的,所述组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎羟氯喹硫酸盐片剂连同阿莫地喹盐酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0058] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括美容用品商店)打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0059] 当本发明的包含羟氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合物的被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,以便预防疣的再生。

[0060] 当本发明的包含氯喹与羟氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合物的用于局部(上皮)给药时,剂型为凝胶或喷雾,组合物优选包含氯喹、羟氯喹和阿莫地喹外加任选的非活性成分。如上,所述非活性成分可包含乙醇和薄荷精油,和凝胶剂型可额外包含利多卡因胶冻或软膏,而喷雾剂型可额外包含为 2% 溶液的利多卡因。一种特别优选的组合物的在下述给出:

[0061]

氯喹磷酸盐	4000 mg (8 500-mg 片剂)
羟氯喹硫酸盐	2400 mg (12 200-mg 片剂)
阿莫地喹盐酸盐	800 mg (4 200-mg 片剂)
利多卡因胶冻 2%	10 ml
乙醇 (70%水溶液)	15ml
薄荷精油	2.5ml
水	2.5ml

[0062] 优选的,所述组合物的制备方法为,通过在研钵中粉碎氯喹磷酸盐片剂连同羟氯喹硫酸盐片剂和阿莫地喹盐酸盐片剂,然后按上述清单顺序加入每种非活性成分,足够制备总量大约 30gm 的凝胶或喷雾剂。凝胶剂型随后可转移到管或其他合适容器中,而喷雾剂型随后可转移到常规喷雾瓶中。

[0063] 所述药物的凝胶剂型优选向受试者给药如下。受影响区域首先用一个或多个酒精棉签清洁,和任选地,随后每个疣可以用常规指甲锉装置或仪器(其能购自多种来源,包括美容用品商店)打磨处理大约 30 秒;仅出现在脚趾、手指、肘、膝盖和其他受试者皮肤坚硬表面的疣应该打磨,反之出现在柔软组织上的疣,例如生殖器或在口腔内的,不需要(和不应该)打磨。虽然是任选的,这种打磨是优选的,因为这种打磨加速消除疣。此后,大约等于每个疣表面积的数量(或等于手指尖表面积的数量)的凝胶被应用到受影响的区域,之后那个区域可以任选地用消毒绷带覆盖。凝胶剂型优选以前述方式向患者给药每日一次或两次,大约一至四周,直到疣消失。这种药物的喷雾剂型优选以相同方式向患者给药,然而剂量优选为向受影响区域施用两喷,每日一次或两次。

[0064] 当本发明的包含氯喹与羟氯喹和阿莫地喹联合作为活性成分的组合物的被用于经皮给药时,剂型为贴剂,大约 3.5gm 的凝胶剂型(如上所述制备)可被转移到常规 3.5 小贴剂的垫上。这种药物剂型优选以如凝胶剂型的相同方式向患者给药,然而贴剂的剂量优选构成为向每个受影响的区域施用贴剂每日一次,和每 24 小时(大约)用新贴剂替换它,直至疣消失。可以理解贴剂剂型也能用于覆盖常规外科清除疣后留下的瘢痕,每隔一天替换,

以便预防疣的再生。

[0065] 用于说明前述组合物功效的体内试验结果在下面给出。具体的,下面的操作实施例阐明了两个方面,本发明组合物的代表性样品被用于患有至少一个与人乳头瘤病毒感染相关的疣的人类受试者,和获得的试验结果,其说明了本发明的功效。

[0066] 实施例 1

[0067] 一个未成年的男性,具体地为 12 岁的西班牙裔的男孩,观察到在右手的五根手指的三根上有疣。这些疣首先以上述方式打磨以便与药物更好的接触,随后用包含羟氯喹作为唯一活性成分的凝胶剂型的组合物(以前述这种组合物的方式制备)处理。这种凝胶组合物被应用到每个疣,量大约等于每个疣的表面区域,每日一次或两次,大约一周,随后观察到所有的疣已经完全消失,没有留下任何可见的瘢痕。

[0068] 实施例 2

[0069] 另一个未成年的男性,具体地为 15 岁的仍为西班牙裔的男孩,在他手指上呈现出疣。施用如实施例 1 中相同的组合物,以如实施例 1 中相同的方式和相同的频率,和在这种治疗大约一周之后,观察到类似的结果;即,所有的疣已经完全消失,没有留下任何可见的瘢痕。

[0070] 实施例 3

[0071] 一个成年男性,具体地位 55 岁的西班牙裔男人,观察到具有生殖器疣,具体地,疣散布在阴囊的皮肤上。施用如实施例 1 的相同组合物,以如实施例 1 中相同的方式和相同的频率,和在这种治疗大约一周之后,观察到 50% 数量(mass)的疣消失。之后,患者转换为用凝胶剂型的包含氯喹作为唯一活性成分的组合物(以前述这种组合物的方式制备)来治疗,和在用后一种组合物类似的每日两次治疗两天之后,观察到剩余 50% 数量的疣已经消失。

[0072] 实施例 4

[0073] 一个成年女性,具体为 50 岁的黑人女人,和她的男性伴侣,24 岁的西班牙裔和黑人混血男人,两人都呈现生殖器疣。所述女性,其还患有人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染,报告在她的大阴唇上有疣,然后其用凝胶剂型包含氯喹作为唯一活性成分的组合物(以前述这种组合物的方式制备)治疗。这种凝胶组合物被应用到每个疣,以大约等于每个疣表面区域的量,每日一次或两次,大约四周,之后患者报告她观察到大量的改善。之后,女性患者转换到用凝胶剂型的包含氯喹和阿莫地喹作为活性成分的组合物(以前述这种组合物的方式制备)来治疗,和在用后一种组合物类似的每日两次治疗两周之后,她报告疣消失了。

[0074] 在她的男性伴侣上使用相同的治疗方案,他在他的阴茎上呈现疣,和他另外报告从出生就带有 HIV。在三个月后,观察到疣已经完全消失。可以相信,这个患者需要更长时间的治疗来实现痊愈的结果是由于他潜在的 HIV 感染,其可能已经减弱了他免疫系统来对抗人乳头瘤病毒感染的的能力。

[0075] 实施例 5

[0076] 另一个成年男性,具体为 36 岁的西班牙裔男人,观察到在他手指的一根上具有疣。与实施例 1 相同的组合物,以实施例 1 相同的方式和相同的频率被应用,和在这样治疗两天后,观察到了类似的结果;即所有的疣已经完全消失,没有任何可见的瘢痕。

[0077] 实施例 6

[0078] 另一个成年女性,具体为 45 岁的西班牙裔女人,在她手指上呈现疣。这些疣用凝胶剂型的包含氯喹作为唯一活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)治疗,其以实施例 1 相同的方法施用。在这样治疗三天后,患者报告所有的疣都已经完全消失,没有任何可见的瘢痕。

[0079] 实施例 7

[0080] 另一个未成年男性,具体为 16 岁的仍为西班牙裔男孩,在他手上显现两个疣。在打磨后,凝胶剂型的包含阿莫地喹作为唯一活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备),以实施例 1 相同的方式和相同的频率被应用到每个疣,和在大约这种治疗一周后,疣在尺寸上减小了大约 50%。随着第二周类似的治疗,两个疣都完全消失了。

[0081] 实施例 8

[0082] 两个未成年女性,具体为 16 岁女孩和她 14 岁的妹妹,两者仍为西班牙裔,每人在她们的足部都显现有疣-16 岁的在一只脚上有两个大疣,这使她无痛行走困难,而 14 岁的在她的一只脚上有一个小疣。在打磨后,凝胶剂型的包含氯喹和羟氯喹联合作为活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)被大量的应用到两位患者足部的所有疣上。在大约这种治疗每日两次三周之后,所有疣都从两位患者足部完全地消失。

[0083] 实施例 9

[0084] 一个成年男性,具体为 50 岁的来自塞内加尔的西非男人,在他的足部显现了许多不同的疣。在打磨后,凝胶剂型的包含氯喹、羟氯喹和阿莫地喹组合作为活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)被应用到疣,并且应用到他足部的未受感染区域。在这种治疗每日两次两周之后,所有的疣已经完全从他两只脚消失,允许患者舒服的行走和穿鞋。

[0085] 实施例 10

[0086] 一个成年男性,具体为 50 岁的来自尼日利亚的西非男人,观察到在他阴茎体上有两个(2)生殖器疣。这些疣用凝胶剂型的包含氯喹作为唯一活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)来治疗。这种凝胶组合物被应用到每个疣,量大约等于每个疣的表面区域,每日一次两周,随后观察到两个疣均完全消失,让皮肤平坦。这个患者没有观察到疣的再生。

[0087] 实施例 11

[0088] 一个成年男性,具体为 40 岁的来自尼日利亚的西非男人,观察到在他阴茎体上有生殖器疣。这个疣用凝胶剂型的包含氯喹和阿莫地喹作为活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)来治疗。这种凝胶组合物被应用到疣,量大约等于疣的表面区域,随后这个区域用胶布绷带覆盖,每日一次两周,随后观察到疣完全消失,让皮肤平坦。这个患者没有观察到疣的再生。

[0089] 实施例 12

[0090] 一个未成年的女性,具体为 15 岁的尼日利亚裔女孩,观察到有两个跖疣(位于她右脚的底部)。这些疣用凝胶剂型的包含氯喹和羟氯喹作为活性成分的组合(以前述这种组合物的方式制备)来治疗。这种凝胶组合物被应用到每个疣,量为大约等于每个疣的表面区域,随后这个区域用胶布绷带覆盖,每日一次三周,随后观察到两个疣都完全消失,让皮肤平坦。这个患者没有观察到疣的再生。

[0091] 除了前述实施例外,已经获得了体外实验数据,其强烈表明本发明的组合物在抑制人乳头瘤病毒复制中高度有效。进行实验以评估氯喹、羟氯喹和阿莫地喹每一种的活性,与已知的人乳头瘤病毒(“HPV”)复制抑制剂西多福韦的活性比较。

[0092] 具体地,在这些实验中,用于表达病毒 E1 和 E2 蛋白(源自病毒株 HPV-11)的 HPV 基因型-匹配组的载体和 HPV 原始包含(ori-containing)质粒一起被共转染到 HEK293 细胞。这些细胞在不存在或存在实验化合物的情况下培养,每种都在 1, 10 和 100 μ M 的浓度。转染后 2 天收获低分子量 DNA,并用 Dpn 1 和核酸外切酶 III 消化以便去除非复制的转染的质粒 DNA。复制的 DNA 随后进行实时 qPCR(定量聚合酶链反应)分析一式三份。做两个对照。一个是缺失 E1 表达载体以提供未消化和未复制的 DNA 的背景量。另一个,如上所述,阳性对照用已知的抑制剂西多福韦处理。在第 2 天的收获时,在 293 个细胞中的各瞬时复制测定旁边,进行基于细胞存活的毒性分析。实验化合物在转染后 4 小时添加,共暴露 44 小时。超过 1×10^5 的细胞在 BioRad 自动细胞计数仪中计算,测量总数,台盼蓝染色的(死亡)细胞数量和死亡细胞的%。

[0093] 这样实验的结果在下面表 1 给出,其中 EC_{50} 代表实验化合物减少病毒复制 50% 的浓度, EC_{90} 代表实验化合物减少病毒复制 90% 的浓度, CC_{50} 代表实验化合物减少细胞存活 50% 的浓度, SI_{50} 代表 CC_{50}/EC_{50} , SI_{90} 和代表 CC_{50}/EC_{90} 。

[0094] 表 1

[0095]

化合物	EC_{50}	EC_{90}	CC_{50}	SI_{50}	SI_{90}
西多福韦	148.00	> 200.00	> 200.00	> 1	1
氯喹	3.00	28.00	> 100.00	> 33	> 4
羟氯喹	> 100.00	> 100.00	> 100.00	1	1
阿莫地喹	5.00	58.00	> 100.00	> 20	> 2

[0096] 基于汇总在上面的试验实施例和实验结果,可以相信本发明包含能治疗由人乳头瘤病毒感染引起的感染的,和能消除与这种病毒相关的疣并预防这种疣的再生的治疗方法和组合物,它们都是通过抑制病毒的复制。还相信消除这种疣,特别是直肠和生殖器疣和在口腔内发现的与性传播类型的人乳头瘤病毒相关的那些,将减少这种病毒传播的风险,和因此随后将减少与子宫颈、阴道、外阴、阴茎、肛门、直肠和 / 或口咽的癌症相关的发病率和死亡率。还进一步相信本发明的方法和组合物能被用作预防疾病的治疗,以在性交期间为没有感染的个体提供保护免受人乳头瘤病毒感染的感染。

[0097] 还相信本发明的组合物和方法也可有效的在其他哺乳动物物种中治疗感染,所述感染是由仅限于这种物种的非人乳头瘤病毒引起的,和可有效消除与这些病毒相关的疣和预防这种疣的复发,它们都是通过与人乳头瘤病毒相同的方式抑制这种非人乳头瘤病毒的复制。这种信心是基于不同哺乳动物乳头瘤病毒之间的在下述方面非常相关的近似性:在病毒基因组的组织结构方面,和在病毒蛋白的行为和这些蛋白影响宿主蛋白的方式方面。所有的乳头瘤病毒,无论其类型或它们感染的物种,需要调节宿主的免疫系统,其凭借三个

病毒蛋白来实现,特指 E5、E6 和 E7,其稍微调整宿主细胞,使宿主免疫系统难以反击。

[0098] 因此,由于所有乳头瘤细胞的目标组织,感染循环和再生程序非常类似,不依赖于乳头瘤病毒的类型或感染的宿主,可以合理的推断,不仅是所有这种病毒是依赖于相同的宿主性质和功能,而且所有这种病毒将易感于类似的宿主抑制剂以及药理学抑制剂,例如本文公开的那些。相应的,申请人坚决相信本发明的组合物和方法将有效用于治疗在其他哺乳动物物种中非人乳头瘤病毒的感染,和在这些物种中抑制乳头瘤病毒的复制。

[0099] 虽然已经说明在此考虑的是本发明的优选实施方式,但对本领域普通技术人员来说很显然在这里描述的实施方式是用于说明性的而不是限制。通过参考本发明的说明,公开的实施方式的各种修改,以及本发明的可替换实施方式,对本领域技术人员是显而易见的。因此,可以理解,在不偏离本发明的真正精神和范围基础上,可以对本文公开的实施方式做各种改变和修改。