



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112584828 A

(43) 申请公布日 2021. 03. 30

(21) 申请号 201980055480.2

(22) 申请日 2019.08.28

(30) 优先权数据

18191289.0 2018.08.28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.02.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/072926 2019.08.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/043762 EN 2020.03.05

(71) 申请人 赛罗医学有限公司

地址 奥地利下贝格

(72) 发明人 N·富克斯

(74) 专利代理机构 北京市正见永申律师事务所
11497

代理人 黄小临 闵丹

(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)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

人乳头瘤病毒高危感染的疗法

(57) 摘要

本发明提供了一种药物组合物,其包含含亚硒酸盐的化合物和选自柠檬酸,乙酸,苹果酸,碳酸,硫酸,硝酸,盐酸,水果酸及其混合物的药学上可接受的酸。该组合物用于预防或治疗女性患者的内部生殖器官被至少一种选自HPV16, HPV18, HPV31, HPV33和HPV58的人乳头瘤病毒(HPV)感染。该组合物经阴道施用。

1. 药物组合物, 包含含亚硒酸盐的化合物和药学上可接受的酸, 所述酸选自柠檬酸、乙酸、苹果酸、碳酸、硫酸、硝酸、盐酸、果酸及它们的混合物, 所述组合物用于预防或处理女性患者的内部生殖器官的感染, 所述感染是被至少一种选自HPV16、HPV18、HPV31、HPV33和HPV58的人乳头瘤病毒 (HPV) 感染, 其中所述组合物是经阴道内施用的组合物。

2. 根据权利要求1的用途的药物组合物, 其中所述患者在内部生殖器官的至少一个区域中是p16-阳性, 优选是p16-阳性且Ki-67-阳性, 优选地, 其中所述组合物一直施用到患者在所述区域中变为p16-阴性, 优选p16-阴性且Ki-67-阴性。

3. 根据权利要求1或2的用途的药物组合物, 其中, 每5毫升组合物中硒的总含量为0.01mg-1.25mg, 优选为0.025mg-1.00mg, 更优选为0.05mg-0.75mg, 甚至更优选为0.10mg-0.50mg, 还更优选0.15mg-0.40mg, 尤其是0.20mg-0.30mg。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 每次施用时硒的总剂量为0.01mg-1.25mg, 优选为0.025mg-1.00mg, 更优选为0.05mg-0.75mg, 甚至更优选为0.10mg-0.50mg, 还更优选为0.15mg-0.40mg, 尤其是0.20mg-0.30mg。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途的药物组合物, 其中所述组合物至少每天施用一次, 优选持续施用至少30天, 更优选至少60天, 甚至更优选至少90天; 任选地, 其中所述施用在患者月经期间中断。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途的药物组合物, 其中所述组合物每天施用一次, 任选地其中在患者月经期间中断施用。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述施用在患者月经期间中断。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述组合物一直施用到不能再检测到内部生殖器官的感染为止。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途的药物组合物, 其中所述组合物以凝胶, 悬浮液, 乳剂, 诸如明胶胶囊或无明胶胶囊等栓剂, 喷雾剂或粉剂的形式存在。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的用途的药物组合物, 其中所述组合物还包含二氧化硅, 优选高度分散的二氧化硅。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述组合物的pH小于7.0, 优选小于5.0, 特别是4.0至2.5之间。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述药学上可接受的酸为柠檬酸。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述含亚硒酸盐的化合物为亚硒酸钠。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述内部生殖器官是所述患者的阴道或子宫颈。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的用途的药物组合物, 其中, 所述患者除了HPV感染之外无癌症和/或慢性病毒性疾病, 和/或其中所述患者未受免疫抑制。

人乳头瘤病毒高危感染的疗法

[0001] 本发明涉及减少阴道分泌物中诸如人乳头瘤病毒 (HPV)、p16和Ki-67等危险因子,以及预防或治疗内部生殖器官例如阴道或子宫颈的高危HPV感染。

[0002] 乳头瘤病毒是高度多样的 (De Villiers, E.M. 等人 (2004), Classification of papillomaviruses. Virology, 324 (1), 17-27)。HPV的类型超过100种, 散布在乳头瘤病毒的不同属和种中, 其基因组通常具有少于55%的序列同一性。其中, 只有约10%-15%是“高危”(即潜在致癌因子), 其他则是良性的, 例如引起疣状物(疣)。

[0003] 当前针对高危型HPV感染的防护标准是疫苗接种。例如, 佳达修® (silgard) 是广泛使用的重组HPV疫苗, 靶向HPV6、HPV11、HPV16和HPV18, 后者被认为是高危。但是, 该疫苗仅适用于预防, 因此对于在疫苗接种之前更可能已经感染过其中一种HPV类型的年长者而言可能无效。对于任何全身疗法, 接种疫苗的副作用的风险往往高于局部疗法的相关副作用的风险。此外, 要达到疫苗接种要求是很挑战的, 因为一部分普通民众目前对一般性疫苗接种、以及尤其对HPV疫苗不认同。

[0004] 因此, 本发明的目的是提供一种对高危HPV如HPV16或HPV18感染的改进疗法, 特别是对已被这些HPV类型之一感染的患者有效和/或可以局部应用的疗法。

[0005] 本发明涉及一种药物组合物, 其包含含亚硒酸盐的化合物和药学可接受的酸, 所述药学可接受的酸选自柠檬酸、乙酸、苹果酸、碳酸、硫酸、硝酸、盐酸、水果酸 (例如苹果酸、柠檬酸、酒石酸、草酸和富马酸, 特别是柠檬酸) 及它们的混合物。所述组合物用于减少女性患者阴道分泌物中的诸如HPV、p16和/或Ki-67等危险因子, 和/或用于 (附加性) 预防或治疗女性患者内部生殖器官被至少一种选自HPV16、HPV18、HPV31、HPV33和HPV58的HPV感染, 特别是当HPV为HPV16和/或HPV18时。所述组合物经阴道内施用于患者。

[0006] 在本发明的过程中, 令人惊讶地发现, 尽管HPV16以及HPV18在进化上彼此相距甚远, 但当所述药物组合物经阴道施用, 对这两种高危HPV类型是有效的 (参见de Villiers 等人, 图1)。这被控制下的临床试验确认 (见实施例2)。

[0007] 尽管先前已公开了药物组合物用于其他治疗适应症, 但这些公开并未预示或暗示本发明:

[0008] US 2003/0180387 A1涉及一种用于提高含硒水溶液的抗氧化能力的方法。它公开了一种制剂, 其包含药学上可施用的或与食物相容的形式的硒, 即亚硒酸盐 (selenite), 以及药学上可接受或与食物相容的酸, 所述酸选自柠檬酸、乙酸、苹果酸、碳酸、各种果酸及其混合物, 所述制剂可用于预防或治疗单纯疱疹感染, 以及多种其他适应症。但是, 该文献既没有公开阴道内的应用, 也没有公开靶器官是女性患者的内部生殖器官, 也没有公开抗乳头瘤病毒的组合物的应用。

[0009] US 2005/0048134 A1涉及局部或颊部施用含亚硒酸盐的化合物的用途。乳头瘤病毒感染、尤其生殖区感染的治疗或预防已被公开为众多适应症之一。但是, 该文献既没有公开阴道内的应用, 也没有公开靶器官是女性患者的内部生殖器官, 也没有公开抗上述高危HPV类型的组合物的应用。

[0010] US 2013/0323328 A1涉及用于治疗宫颈不典型增生或癌的含有亚硒酸盐或含有

含亚硒酸盐的化合物的药物制剂。但是,该文件总体上没有提及对感染的预防或治疗,尤其未提及上述高危型HPV。该文件的教导甚至背离了本发明,因为它声称“对HPV感染的阳性检测通常不会影响后续的治疗决定”,并且该公开内容“并不代表针对特定病原体的策略,反而是,它旨在直接治疗子宫颈的炎症、不典型增生和/或癌,即在潜在病原体引起疾病症状后(很长一段时间之后)也可以使用。”

[0011] HPV感染可以被特异性检测,例如对活检标本(例如宫颈涂片)进行聚合酶链反应(PCR)或转录介导的扩增(TMA)试验、或本领域已知的其他方法,因为HPV16、HPV18、HPV31、HPV33和HPV58的基因组序列都是已知的。这些HPV类型的基因组序列在例如国家生物技术信息中心(NCBI)GenBank中以下列登录号发布:K02718.1(HPV16),X05015.1(HPV18),J04353.1(HPV31),M12732.1(HPV33)和D90400.1(HPV58)。

[0012] p16(也称为p16^{INK4a}或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A)是一种由人体中CDKN2A基因编码的蛋白质。p16的过度表达是某些与癌症相关的转化性高危HPV感染的生物标志物。Ki-67(也称为KI-67或MKI 67)是由MKI67基因在人体中编码的蛋白质。Ki-67是细胞增殖的生物标志物。这两种生物标志物都可以通过例如CINtec®PLUS测试法(罗氏,瑞士)来测试,这是一种可商购的、已获批准的细胞学测试法(例如,见Ravarino, A.等(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)。

[0013] 在本发明的过程中,发现本发明的疗法在与生物标志物p16和Ki-67相关联时特别有效地抵抗HPV16、HPV18、HPV31、HPV33或HPV58的感染。因此,在本发明的优选实施方案中,患者至少在内部生殖器官的区域中是p16阳性,优选p16阳性且Ki-67阳性。优选地,药物组合物一直施用到患者在所述区域变为p16阴性,优选p16阴性且Ki-67阴性。

[0014] 技术人员知道如何评估内部生殖器官的区域是否为p16阳性,例如对该区域进行活检并使用本领域已知的p16测定法(例如免疫细胞化学测定法)。优选地,如果从内部生殖器官的区域获得的活检标本中至少一个细胞,优选至少两个邻接细胞,更优选至少三个邻接细胞,甚至更优选至少五个邻接细胞,特别是至少十个邻接细胞,与健康对照组织例如活检标本中的健康邻接细胞相比,过度表达p16(优选其中每个所述细胞是上皮细胞),则将该活检标本定义为p16阳性。相反地,如果少于十个邻接细胞,优选少于五个邻接细胞,更优选少于三个邻接细胞,甚至更优选少于两个细胞,特别是零个细胞,与健康对照组织例如活检标本中的健康邻接细胞相比,过度表达p16(优选其中每个所述细胞是上皮细胞),则这种活检标本优选地定义为p16阴性。

[0015] 此外,技术人员还知道如何评估内部生殖器官的区域是否为Ki-67阳性,例如对该区域进行活检并使用本领域已知的Ki-67测定法(例如免疫细胞化学测定法)。优选地,如果从内部生殖器官的区域获得的活检标本中至少一个细胞,优选至少两个相邻细胞,更优选至少三个相邻细胞,甚至更优选至少五个相邻细胞,尤其至少十个邻接细胞,与健康对照组织例如活检标本中的健康邻接细胞相比,过度表达Ki-67(优选其中每个所述细胞是上皮细胞),则将该活检标本定义为Ki-67阳性。相反,如果活检标本中少于十个邻接细胞,优选少于五个邻接细胞,更优选少于三个邻接细胞,甚至更优选少于两个细胞,特别是零个细胞,与健康对照组织例如活检标本中的健康邻接细胞相比,过表达Ki-67(优选其中每个所述细

胞是上皮细胞), 则该活检标本优选地定义为Ki-67阴性。

[0016] 在特别优选的情况下, “p16阳性且Ki-67阳性”被定义为在现有CINtec®PLUS测试法(罗氏, 瑞士)中的阳性结果, 尤其是如CINtec®PLUS指南(Roche, 2016年)所述。在该指南中, 阳性结果定义为存在至少一个双重染色的宫颈上皮细胞(细胞质染成褐色(p16), 细胞核染成红色(Ki-67))。

[0017] 在本发明的过程中, 事实证明, 本发明的组合物在令人惊讶的低硒浓度下也有效。因此, 在另一个优选的实施方案中, 药物组合物的总硒含量为每5毫升组合物中0.01mg-1.25mg, 优选0.025mg-1.00mg, 更优选0.05mg-0.75mg, 甚至更优选0.10mg-0.50mg, 还更优选0.15mg-0.40mg, 尤其是0.20mg-0.30mg。显而易见的是, “总硒含量”并不意味着硒必须作为元素硒存在于组合物中。举例来说, 每5ml组合物中0.83mg亚硒酸钠作为唯一的含硒化合物对应于每5ml中0.25mg的总硒含量(“硒当量含量”)。

[0018] 还发现, 每次施用的硒剂量可以很低并且仍然有效。根据另一个优选实施方案, 硒的总剂量为每次施用0.01mg-1.25mg, 优选0.025mg-1.00mg, 更优选0.05mg-0.75mg, 甚至更优选0.10mg-0.50mg, 再更优选0.15mg-0.40mg, 尤其是0.20mg-0.30mg。很明显, “总硒剂量”并不意味着硒必须以元素硒的形式存在于剂量中。举例来说, 每次施用0.83mg亚硒酸钠作为所施用剂量单位的唯一含硒化合物对应于0.25mg的总硒剂量(“硒当量剂量”)。

[0019] 为了提高效力, 优选药物组合物每天施用至少一次, 优选施用至少30天, 更优选至少60天, 甚至更优选至少90天。

[0020] 事实证明, 每天仅施用一次该组合物适合于达到有效性。由于这比每天施用数次进一步降低了副作用的风险, 因此另一个优选的实施方案涉及本发明的药物组合物每天施用一次, 优选施用至少30天, 更优选至少60天, 甚至更优选至少90天。

[0021] 药物组合物的施用在患者月经期间可以中断。

[0022] 根据另一优选实施方案, 施用所述组合物直至不再检测到内部生殖器官或其区域的感染。

[0023] 根据本发明使用的药物组合物可以另外包含其他合适的成分和/或药学上可接受的赋形剂。

[0024] 优选地, 根据本发明使用的药物组合物包含亚硒酸钠形式的亚硒酸盐(其主要以五水合物形式存在, 在40℃时开始释放结晶水)。

[0025] 在本发明的另一个优选实施方案中, 所述组合物包含一种或多种酸, 其总量为每100g组合物中1mg至10g酸, 更优选10mg至5g酸, 特别是100mg至1g酸(特别是当酸以固体形式添加时)。或者, 酸也可以以其液体形式添加(例如伴有水, 即作为水溶液)。水和水溶液, 分别任选包含其他成分, 可以以0至(约)99.9g, 优选50至99g, 特别是80至98g的量添加至每100g的本发明组合物中。

[0026] 根据另一优选实施方案, 组合物的形式为凝胶、悬浮液、乳剂、栓剂如明胶胶囊或无明胶的胶囊、喷雾剂或粉剂。

[0027] 当以凝胶形式存在时, 根据本发明使用的药物组合物优选包含胶凝剂。无机和有机含水胶凝剂都可以用作胶凝剂。特别合适的胶凝剂是纤维素衍生物, 特别是羧甲基纤维素, 甲基纤维素, 羟丙基纤维素, 以及, 特别是羟乙基纤维素。优选地, 每100g组合物中, 所述胶凝剂, 特别是羟乙基纤维素的使用总浓度为0.1g至30g, 更优选0.5g至5g, 特别是1g至3g。

[0028] 根据本发明使用的组合物的另一特别优选的实施方案,尤其当该组合物以凝胶形式存在时,包含二氧化硅,特别是高度分散的二氧化硅,例如根据W02001/85852A1,作为技术悬浮介质和/或作为吸附剂。优选地,每100g组合物中使用100mg至50g,更优选500mg至10g,特别是1g至5g的量的SiO₂。

[0029] 根据本发明使用的组合物优选pH值小于7.0,更优选小于5.0,特别是在4.0至2.5之间。

[0030] 有利地,组合物可以包含其他赋形剂和/或其他活性成分,特别是缓冲物质,着色剂,稳定剂,防腐剂,载体物质或它们的组合。防腐剂的优选实例是山梨酸钾和苯甲酸钠。

[0031] 此外,组合物可另外包含其他活性剂,例如抗生素,抗病毒剂,抗真菌药,止痛剂,抗炎剂或其组合。

[0032] 本发明还涉及一种延迟女性患者的内部生殖器官被选自HPV16、HPV18、HPV31、HPV33和HPV58中的至少一种HPV感染的发作或治疗该感染的方法,该方法包括:

[0033] -获得本文定义的药物组合物;和

[0034] -向患者施用有效量的组合物,其中所述组合物经阴道内施用。

[0035] 在本发明的整个上下文中,本文所用的术语“预防”是指完全或几乎完全或至少(优选显著)程度地阻止疾病状态或病症在患者或受试者中发生,尤其是当患者或受试者易患所述疾病状态或病症时。

[0036] 通常,患者(优选内部生殖器官被至少一种选自HPV16,HPV18,HPV31,HPV33和HPV58(特别是HPV16和/或HPV18)的HPV感染,且尤其是已诊断为有所述感染)需要本发明的处理。在用于预防HPV感染的本发明处理的背景下,患者可以是尚无HPV感染但有发展为HPV感染的风险的患者。

[0037] 在此,接受本发明的预防或治疗的患者优选大于20岁,优选大于30岁,甚至更优选大于40岁,还更优选大于50岁。

[0038] 已发现本发明的处理在免疫抑制的患者中不那么有效。因此,优选患者不是免疫抑制患者。另外地或替代地,患者优选地不患有癌症和/或慢性病毒性疾病(除了HPV感染)。

[0039] 优选地,本文提到的内部生殖器官是患者的阴道或子宫颈。

[0040] 在本文中,关于基因(产物)A的术语“过表达”或类似术语通常可以例如表示活检标本中A的表达水平(例如,通过Western印迹或免疫组织化学或免疫细胞化学测量)比适当对照(例如相同类型的健康组织)的表达水平高至少1.2倍(即增加至少20%),优选至少1.4倍,更优选至少1.6,甚至更优选至少1.8,特别是至少2.0。

[0041] 本发明通过以下附图和实施例进一步说明,但不限于此。

[0042] 图1:HPV类型16、18、31、33和58的清除率。与未处理的对照组相比,在经本发明疗法处理的组中观察到HPV16,HPV18,HPV31,HPV33和HPV58的更大清除率。“HPV阴性”:未检测到存在HPV16,HPV18,HPV31,HPV33和HPV58。“HPV阳性”:检测到存在HPV16,HPV18,HPV31,HPV33和/或HPV58。“筛查时”:对患者的初始筛查,“第三次随访”:每天一次的处理进行了3x28天后。

[0043] 图2:p16/Ki-67状态的改善。与未治疗的对照组相比,在经本发明疗法处理的组中观察到p16/Ki-67双染色阳性的缓解率高得多。“p16/Ki-67-染色阴性”:按CINtec®PLUS测试法(罗氏,瑞士)确定为阴性。“p16/Ki-67-染色阳性”:按CINtec®PLUS测试法(罗氏,

瑞士) 确定为阳性。“筛查时”: 对患者的初始筛查, “第三次随访”: 每天一次的处理进行了 3x28 天后。

[0044] 实施例1-用于阴道内治疗HPV16、18、31、33和58型感染的药物组合物

[0045] 所述组合物是具有以下成分的水性阴道凝胶(每5ml凝胶):

	高度分散的二氧化硅	10.00 mg
	柠檬酸	24.80 mg
[0046]	亚硒酸钠	0.83 mg(相当于 0.25 mg 硒当量)
	苯甲酸钠	2.50 mg
	山梨酸钾	5.00 mg
[0047]	羟乙基纤维素	100.00 mg
	水	(最多 5 毫升)

[0048] 实施例2-控制下的临床试验

[0049] 本试验是一项随机、有预期的、对照组开放标签的多中心研究, 每天一次用实施例1的组合物进行处理, 共进行3x28天(n=116名女性患者, 年龄25-60岁, 无慢性病毒性疾病、癌症和免疫抑制性处理)。每日剂量为5ml组合物, 经阴道施用。

[0050] 处理组有58例患者(用实施例1的组合物处理), 对照组有58例患者(未处理)。处理组平均年龄为34.5+/-7.4岁, 对照组为33.6+/-7.5岁。

[0051] 这些受试者是在3个中心招募的。宫颈涂片按本领域已知的标准程序收集, 保存在称为**SurePath®** (Becton&Dickinson) 的特定液体环境中。样品用**CINtec®PLUS**细胞学试剂盒(罗氏, 瑞士)等进行分析。

[0052] 临床试验遵循2013年赫尔辛基宣言和ISO 14155:2011+Cor 1:2011的伦理原则而进行。

[0053] 结果:

[0054] 评估数据表明, 处理组患者的所有测量参数的结果都明显改善。仅有少数轻微不良事件被报道。

[0055] 与未处理的对照组相比, 在用本发明疗法处理的组中观察到HPV16, HPV18, HPV31, HPV33和HPV58的更大清除率(见图1)。

[0056] 此外, 与未处理的对照组相比, 在用本发明疗法处理的组中观察到了来自p16/Ki-67双染色阳性的明显更大缓解率(见图2)。

[0057] 这些结果证明了该组合物特别适合本文提到的HPV适应症。

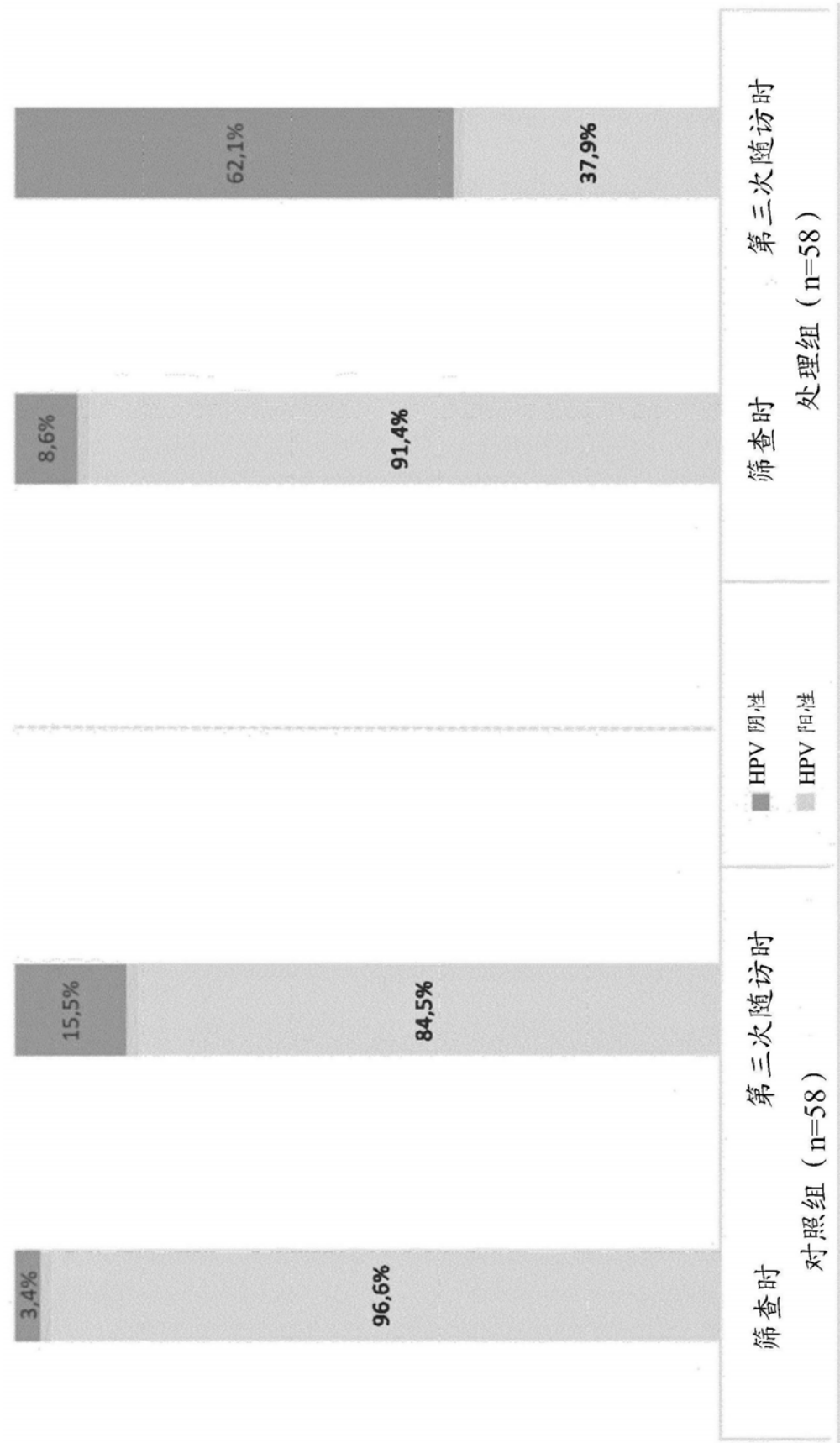


图1

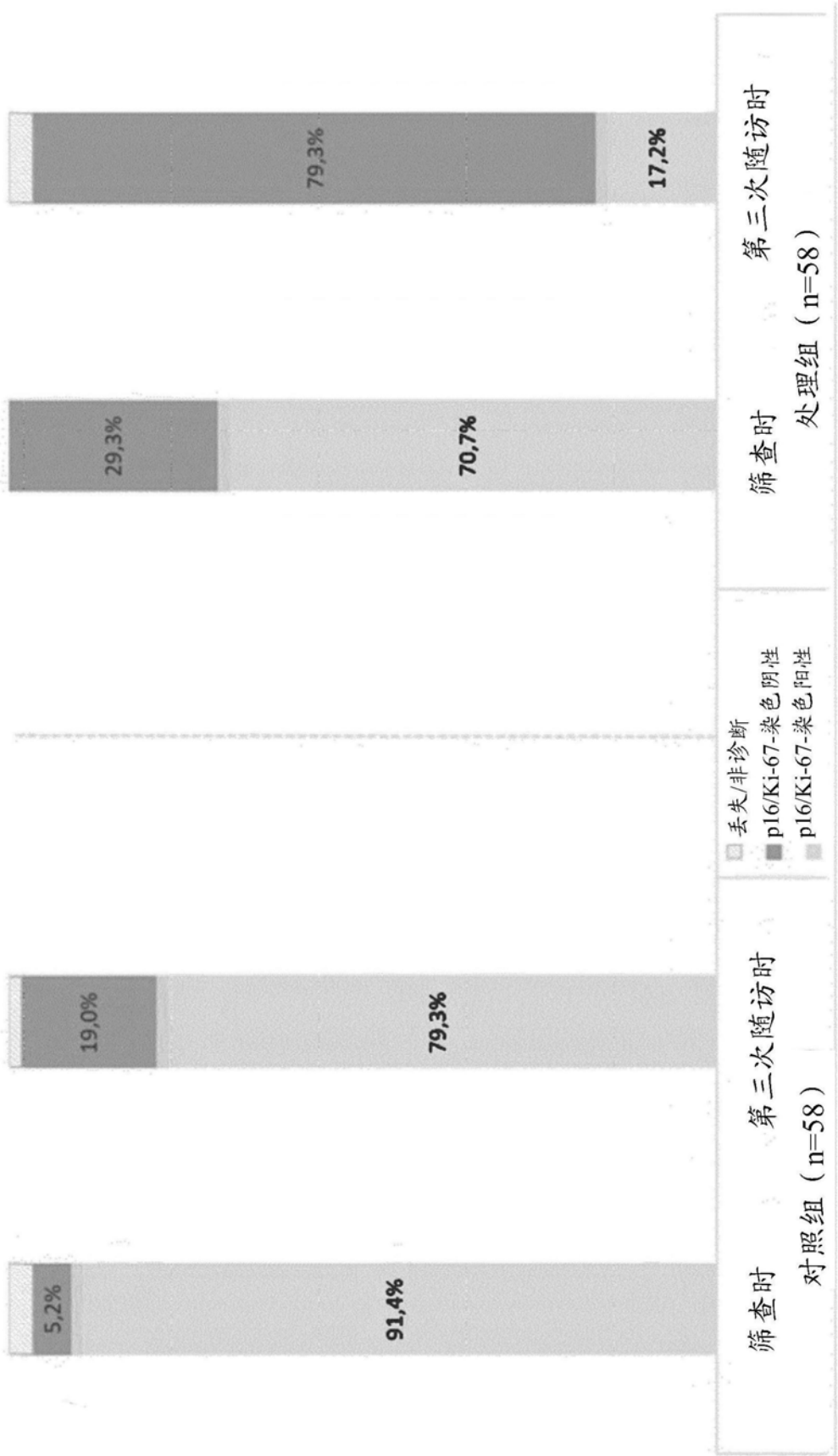


图2