



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101874795 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 03

(21) 申请号 200910050152. 1

(22) 申请日 2009. 04. 28

(71) 申请人 上海复旦张江生物医药股份有限公司

地址 201210 上海市浦东新区蔡伦路 308 号

(72) 发明人 曹峰 宗良飞 任晓岚 苏勇

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224

代理人 吕伴

(51) Int. Cl.

A61K 31/197(2006. 01)

A61P 31/20(2006. 01)

A61P 15/00(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

5-氨基酮戊酸在制备治疗 HPV 病毒感染的药物的用途

(57) 摘要

本发明涉及 5-氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物在制备治疗 HPV 病毒感染的药物中的用途,其特征是用于治疗高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者。实施治疗时非常安全,治疗过程不出血、无需麻醉,可选择性破坏病变组织,保留正常宫颈组织结构,不影响患者生殖功能,可重复治疗,药物代谢快,无光毒性,无需避光。

1. 5-氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物在制备治疗 HPV 病毒感染的药物的用途,其特征是用于治疗高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其特征是用于治疗高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 100 的患者。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述的 5-氨基酮戊酸药学上可接受的盐是盐酸盐、硫酸盐或琥珀酸盐。

4. 如权利要求 3 所述的用途,其所述的 5-氨基酮戊酸使用时浓度为 :5 ~ 50% g/ml。

5. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于所述的治疗是结合光动力方法治疗。

6. 如权利要求 1 所述的用途,其所述 HPV 病毒感染的临床症状包括 :尖锐湿疣、宫颈上皮瘤样变或慢性宫颈炎。

5- 氨基酮戊酸在制备治疗 HPV 病毒感染的药物的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及 5- 氨基酮戊酸的用途,尤其是 5- 氨基酮戊酸及其药学上可接受的盐在制备治疗 HPV 病毒感染的药物中的用途。

背景技术

[0002] 人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是一组无包膜的小 DNA 病毒,属乳头瘤病毒科,可感染人的皮肤及黏膜上皮组织,诱发产生疣状增生乃至引发良恶性肿瘤。

[0003] 目前已分离鉴定出 118 种 HPV 病毒亚型,根据感染部位的不同将可 HPV 分为嗜皮肤组和嗜黏膜组两大类。嗜黏膜组又根据感染后诱发病变的良恶性不同,分为:a. 诱发上皮组织恶性增生的高危型 HPV,包括 HPV-16, -18, -45, -52 等 15 种型别,高危型 HPV 感染与宫颈癌及癌前病变的发生密切相关,此外还与阴道、肛门、阴唇、阴茎及口咽癌及癌前病变的发生相关;b. 诱发上皮组织良性增生的低危型,包括 HPV-6, -11, -42, -54 等 12 种型别,其中 HPV-6 和 -11 的感染与 90% 以上的生殖器疣和宫颈低级鳞状上皮增生病变的发生密切相关。

[0004] 1972 年德国科学家 Harald zur Hausen 首次提出宫颈癌由 HPV 感染引起,此后许多流行病学和分子学研究均毫无疑问的证实了 HPV 与宫颈癌的病因学联系,也就是说,宫颈癌及宫颈癌前病变的治愈与复发情况与 HPV 感染的情况密切相关。Bosch 和 Manos 等通过收集来自 22 个国家的宫颈癌活检标本作 PCR 检测,发现 99.7% 的肿瘤中都可以检测到 HPV DNA,而且各国间无显著差异。这是迄今为止所报道人类肿瘤致病因素中的最高检出百分数,同时表明 HPV 感染与宫颈癌的相关具有普遍意义。1995 年 WHO 和 IARC 将 HPV 确定为是宫颈癌的病因。Hausen 因发现人乳头瘤病毒 (HPV) 导致子宫颈癌,与另外两位科学家共享了 2008 年的诺贝尔生理学或医学奖。

[0005] 通过对 HPV 感染人群的跟踪分析,发现约 50%~90% 的 HPV 感染可在感染后的数月至 2 年内被免疫系统清除,感染的平均持续时间为 8~12 个月。如果在间隔一年以上的连续两次检测出同一高危型的 HPV DNA 被认为是持续性感染。只有慢性持续性高危型 HPV 才会最终演变为宫颈癌。此外,不同 HPV 病毒滴度的患者最后转成宫颈癌前病变甚至宫颈癌的比例也有所不同。HPV 病毒载量越高,病灶转化为宫颈癌的可能性也越大。

[0006] 根据感染组织的病理学特征,从发现感染 HPV 病毒 (阳性) 发展到宫颈癌,通常会经历宫颈上皮内增生 1 级 (CIN I)、宫颈上皮内增生 2 级 (CIN II)、宫颈上皮内增生 3 级 (CIN III) 三个阶段,蓝春燕等人【人乳头状瘤病毒感染及病毒载量与宫颈病变的相关性研究, [J] 中华肿瘤防治杂志 2007, 14(1):5-8】通过第二代杂交捕获技术 (HC₂ HPV) 对宫颈脱落细胞的 HPV-DNA 进行定量检测,分析不同程度宫颈病变的 HPV 感染情况,并根据 HPV 病毒载量将所有检测对象分为四组,阴性 (RLU/CO < 1.0)、低载量 (1.0 ≤ RLU/CO < 10)、中载量 (10 ≤ RLU/CO < 100)、高载量 (RLU/CO ≥ 100);研究得出结论:宫颈高危型 HPV 病毒载量是影响宫颈病变严重程度的危险因素。黄志宏等人【人乳头状瘤病毒负荷量与宫颈癌及宫颈癌前病变的相关研究 [J] 中国妇幼保健 2006, 21:1557-1559】则发现,当 HPV DNA 定量

> 100 时,宫颈癌前病变的发生明显增加,当 HPV DNA 定量 > 500 时,宫颈癌的发生明显增加 ($P < 0.01$)。

[0007] 对于 HPV 感染,通常采用物理治疗、药物治疗、免疫治疗等手段。物理治疗包括冷冻、激光、电灼和外科切除等,这些方法只针对可见的疣体或病变局部进行治疗,而周边组织中通常还潜伏有亚临床感染的 HPV 病毒,因此治疗后 HPV 感染的再发生率高,且术后易形成疤痕,常伴有并发症。女性外阴、阴道及宫颈 HPV 感染局部用药主要包括 5% 的 5-Fu 软膏、鬼臼毒素、三氯醋酸等。

[0008] 5-Fu 是限制 HPV 的 DNA 和 RNA 合成的细胞毒性药物,局部注射收效显著,但它可能造成化学性阴道炎,长期使用还可导致阴道粘膜的损伤,甚至阴道狭窄。近年来医师更多的采用免疫药物治疗 HPV 病毒感染,最常用的是干扰素,其他还有白介素 12 等,此类治疗部分需要注射给药,治疗周期通常较长,最重要的是,其对 HPV 病毒并无明显特异性,且任何治疗都不能解决 HPV 复发的情况,最终疗效不能让患者满意。

[0009] 综上所述,针对高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量较高的患者,临床急须一种可有效降低 HPV 病毒载量、乃至病毒转阴的治疗方法。

发明内容

[0010] 本发明涉及 5-氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物在制备治疗 HPV 病毒感染的药物中的用途,其特征是用于治疗 高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者。

[0011] 所述的 5-氨基酮戊酸药学上可接受的盐包括:盐酸盐、硫酸盐、琥珀酸盐等,优选盐酸 5-氨基酮戊酸。

[0012] 本发明所述的 5-氨基酮戊酸是常用具有光动力治疗效果的化合物,进入人体后转化为血卟啉 (ProtophyrinIX, PpIX) 并滞留体内,经特定波长的光照后即产生活性氧如单线态氧和其他自由基并杀死致病细胞 (癌细胞、HPV 和 HSV 感染的细胞),而邻近的正常组织细胞不受任何影响。

[0013] 所述的 5-氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐可以与药学上可接受的载体按照本领域常规方法制成溶液剂、散剂、凝胶剂、乳剂等。

[0014] 本发明所述的病毒载量测定采用的是 HC2 二代杂交捕获技术。

[0015] 本发明所述的高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者是指:采用 HC2 二代杂交捕获技术,间隔一年或以上的连续两次检测出高危型的 HPV DNA,且病毒载量 ≥ 10 的患者。

[0016] 本发明 5-氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物在制备治疗 HPV 病毒感染的药物中的用途,优选治疗高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者。

[0017] 经过大量的临床研究,本发明人发现高危型 HPV 病毒持续感染,且病毒载量 ≥ 10 的患者在治疗过程中存在很大的难度,无论是手术或是药物,都很难一次性清除,感染时间越长,病毒的耐药性越强,治疗越是困难,复发率也相当高。而且患者也不能耐受多次的手术清除,更加加大了治疗的难度。

[0018] 现有技术中公开了 ALA 治疗 CIN,但是已有的结果显示,ALA 在治疗未限定型的

HPV 感染的疾病时存在着很大的不稳定和不确定性 :Hillemanns Peter 等人 (Gynecologic oncology (2006), 100 (2), 271-5) 研究 HPV 感染的 VIN 患者经过 5- 氨基酮戊酸的光动力治疗后复发率高达 48.1% ;一项双盲试验显示 (International Journal of Cancer (2003), 103 (6), 829-832) 治疗 CIN 双盲试验则显示, 治疗 1 年后仅有 33% 痊愈, 而 25% 甚至发展到 CIN2 或 CIN3, 说明治疗对于 HPV 的清除率不高, 且复发明显 ;Lasers in surgery and medicine, (2002, 31 (4) :289-293) 中记载 5- 氨基酮戊酸治疗 40 名 CIN₂ 和 CIN₃ 患者, 治疗第 4、8、12 个月的治愈率为 51%、46% 和 31%, 可见随着治疗后时间延长, HPV 感染有明显复发趋势。虽然也有文献公开氨基酮戊酸治疗 HPV 感染取得较好效果, 比如 Ekonjo 等人 (Internet Journal of Gynecology and Obstetrics (2006), 5 (2)) 就研究发现经过 5 个疗程的治疗后, HPV 高危感染患者的治愈率达到 16/20, 但其研究者并未对患者进一步随访, 未能了解到患者的复发情况和预后。这种有些矛盾的现有技术使本领域技术人员有理由相信 5- 氨基酮戊酸类化合物并不是治疗任何类型 HPV 感染都广泛有效的, 很难确定 5- 氨基酮戊酸或其药学可接受的盐对于治疗哪一种具体的 HPV 感染更加有效, 更加不能确定 5- 氨基酮戊酸或其药学可接受的盐一次性治疗 HPV 感染的有效性。因此实际上给治疗本身增加了盲目性, 无形中增加了患者的精神和经济负担。

[0019] 本发明人在经过大量创造性的劳动, 经过具体的临床实验统计分析, 发现, 针对至少持续一年, 且病毒载量 ≥ 10 的 HPV 感染, 只需经过一次上述药物光动力治疗, 约 80% 的患者 HPV 病毒检测结果转为阴性, 约 95% 以上的患者达到基本治愈的目的。而采用常规的抗病毒治疗, 如干扰素, 治愈率明显低于上述光动力治疗, 且复发率较高。

[0020] 本发明用途 5- 氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物治疗高危型 HPV 病毒感染的治疗方案是 :

[0021] 1) 将含有 5- 氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物的制剂按照本领域技术人员常规方法局部用于病灶部位 :如所述制剂为散剂, 使用前配成浓度为 5 ~ 50% (重量 / 体积比 g/ml) 的溶液或凝胶, 优选 15-30% (重量 / 体积比 g/ml) 的溶液或凝胶其中所述的溶液中的溶剂可以是水或生理盐水, 所述的凝胶基质可以是 : 泊洛沙姆 407、卡波姆、壳聚糖衍生物或羟乙基纤维素等 ;如所述制剂为常规乳剂、膏剂等可以直接擦涂在病灶部位。

[0022] 2) 敷药操作应尽量在避光环境中进行, 给药后 2 ~ 6 小时再用激光实施治疗, 期间敷药处应避免强光照射。

[0023] 3) 采用波长为 500 ~ 700nm 的光照射病灶部位, 治疗光斑应完全覆盖病灶, 照射能量密度应 $\geq 60\text{J}/\text{cm}^2$, 照射时间为 5 ~ 60 分钟。

[0024] 使用 5- 氨基酮戊酸或其药学上可接受的盐或含有他们中任一种的药物组合物光动力治疗 HPV 感染, 对高危型 HPV 病毒持续感染, 且病毒载量 ≥ 10 的患者, 实施治疗时非常安全, 治疗过程不出血、无需麻醉, 可选择性破坏病变组织, 保留正常宫颈组织结构, 不影响患者生殖功能, 可重复治疗, 药物代谢快, 无光毒性, 无需避光。

具体实施方式

[0025] 实施例 1 盐酸 -5- 氨基酮戊酸治疗持续感染, 病毒载量 ≥ 10 感染的方法

[0026] 患者入选方式 :患者通过 HC2 二代杂交捕获技术检测, 至少经过一年进行第二次

检测,两次检测期间患者未经盐酸-5-氨基酮戊酸的光动力治疗。两次均为阳性者入选。

[0027] 用药方法:使用 500mg/次盐酸-5-氨基酮戊酸散剂,将药粉倒入温敏凝胶(2ml)内,轻轻搅拌使之混合均匀,或溶于无菌水溶液中配制成浓度 23% 的溶液剂。临床治疗 86 例高危型 HPV 感染患者,所有患者的 HPV 感染时间均持续 1 年以上,病毒载量大于 10。

[0028] 在避光状态下将凝胶或溶液均匀涂在患者的阴道宫颈部位,给药后保持 3 个小时左右;将光纤放置在阴道宫颈处,设定输出功率为 1000mw,开始照射,照射时间为 20 分钟。

[0029] 1 次治疗后 1 个月随访并进行 HPV 检测。3 个月后再次随访并进行 HPV 检测。

[0030] 实施例 2 干扰素治疗持续感染,病毒载量 ≥ 10 的 HPV 感染的方法

[0031] 另有 30 例高危型 HPV 感染患者采用干扰素治疗作为对照,所有患者的入选方式同上,均为 HPV 感染时间均持续 1 年以上,病毒载量 ≥ 10 。治疗方案为:重组干扰素 $\alpha-2a$ 栓剂, 6×10^4 IU/粒,非经期阴道给药,将药栓置于阴道后穹窿,1 粒/次,隔天 1 次。6 次为 1 个疗程,连续使用 2 个疗程。待治疗结束后 1 个月和 3 个月分别进行随访并进行 HPV 检测。

[0032] 实施例 3 盐酸-5-氨基酮戊酸及干扰素治疗持续感染的 HPV 的随访结果

[0033] 1)、5-氨基酮戊酸组:共 86 例患者,脱落 7 例,剩余 79 例。第一次随访,有 46 例患者 HPV 病毒检测由阳性转为阴性(病毒滴度低于 1),占比 58.2%,71 例患者 HPV 病毒检测数值下降至 10 以下,占比 89.87%;其余 8 例患者 HPV 检测数值有所降低,但下降不明显。第二次随访,有 67 例患者病毒检测转阴,占比 84.8%,77 例患者病毒滴度低于 10,占比 97.5%。一年后随访观察转阴后再次复发的患者人数为零。

[0034] 盐酸 5-氨基酮戊酸光动力治疗一次后对不同病毒滴度效果比较

组别	阳性患者 例数 (剔除失 访病例)	治疗后 1 月转阴		治疗后 3 月转阴	
		例数	比例 (%)	例数	比例 (%)
[0035] 10 $\leq$ 滴度 <100	37	20	54.1	31	83.8
100 $\leq$ 滴 度 <500	26	17	65.4	23	88.5
滴 度 $\geq$ 500	16	9	56.2	13	81.2
合计	79	46	58.2	67	84.8

[0036] 2) 干扰素对照组:共 30 例患者。第一次随访,有 12 例患者 HPV 病毒检测由阳性转为阴性,占比 40%,17 例患者 HPV 病毒检测数值下降至 10 以下,占比 56.7%。第二次随访,有 14 例患者病毒检测转阴,占比 46.7%,19 例患者病毒滴度低于 10,占比 63.3%。一年后随访观察转阴后再次复发的患者有 2 例,复发率达 14%。

[0037] 经过 2 个疗程 12 次给干扰素治疗不同病毒滴度效果比较

[0038]	组别	阳性患者 例数 (剔除失 访病例)	治疗后 1 月转阴		治疗后 3 月转阴	
			例数	比例 (%)	例数	比例 (%)
[0039]	10 ≤ 滴度 < 100	14	6	42.9	8	57.1
	100 ≤ 滴度 < 500	9	3	33.3	3	33.3
	滴度 ≥ 500	7	3	42.9	3	42.9
	合计	30	12	40.0	14	46.7

[0040] 实施例 4 盐酸 5-氨基酮戊酸治疗低病毒滴度 HPV

[0041] 病例入选：患者经过检测 HPV 阳性且病毒滴度 < 10 入选，不需考察感染时间。

[0042] 按照上述方式入选的 10 名患者经过盐酸 5-氨基酮戊酸（给药量和方式同实施例 1），经过 1 个月、3 个月、1 年随访，结果显示 1 个月后 4 人 HPV 病毒检测由阳性转为阴性，其余患者 HPV 下降幅度不大；第二次随访 9 人转阴，1 名患者病毒载量升高；1 年后随访 1 人复发。

[0043] 结果显示出治疗的不确定性。