



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98328** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/216** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2009 12129</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>30.04.2008</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.05.2012</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2007902266</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>30.04.2007</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>AU</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.02.2010, Бюл.№ 4</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.05.2012, Бюл.№ 9</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/AU2008/000596, 30.04.2008</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Огборн Стівен Мартін (AU), Зурбір Андреас (AU), Ейлуард Джеймс Харрісон (AU)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ПЕПЛІН РІСЕРЧ ПТІ ЛТД, Level 2, Brisbane Portal, 1 Breakfast Creek Road, Newstead, Queensland 4006, Australia (AU)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: OGBOURNE S.M. ET AL.: 'Proceedings of the First International Conference on PEP005' ANTI-CANCER DRUGS vol. 18, no. 3, March 2007, pages 357 - 362, XP008124412 JEEVA S. ET AL.: 'Weeds of Kanyakumari district and their value in rural life' INDIAN JOURNAL OF TRADITIONAL KNOWLEDGE vol. 5, no. 4, October 2006, pages 501 - 509, XP018021460 BHATT V.P. ET AL.: 'Ethnomedical plant resources of Jaunsari tribe of Garhwal Himalaya Uttaranchal' INDIAN JOURNAL OF TRADITIONAL KNOWLEDGE vol. 5, no. 3, July 2006, pages 331 - 335, XP018021428 KATEWA S.S. ET AL.: 'Traditional herbal medicines from Shekhawati region of Rajasthan' INDIAN JOURNAL OF TRADITIONAL KNOWLEDGE vol. 4, no. 3, July 2005, pages 237 - 245, XP018021332 JAIN S.K. ET AL.: 'Traditional uses of some Indian plants among islanders of the Indian Ocean' INDIAN JOURNAL OF TRADITIONAL KNOWLEDGE vol. 4, no. 4, October 2005, pages 345 - 357, XP018021348 HAMPSON P. ET AL.: 'PEP005, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC' BLOOD vol. 106, no. 4, August 2005, pages 1362 - 1368, XP008123678</p>
---	--

**(54) ЛІКУВАННЯ ШКІРНИХ УШКОДЖЕНЬ, ІНДУКОВАНИХ ВІРУСОМ**

(57) Реферат:

UA 98328 C2

Винахід належить до галузі медицини та стосується лікування неракових шкірних ушкоджень у суб'єкта, де вказані ушкодження викликані вірусом, із застосуванням виділеного, або повністю або частково синтезованого інгенол-3-ангелату або його фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід, у цілому, стосується лікування шкірних ушкоджень, які містять клітини, інфіковані вірусом, а також композицій для лікування таких ушкоджень. Більш конкретно, винахід стосується застосування сполук інгенолу, зокрема, ангелатів інгенолу, при лікуванні ушкоджень, викликаних інфекцією вірусом папіломи, зокрема, вірусом папіломи ссавців, особливо вірусом папіломи людини.

Попередній рівень техніки винаходу

Посилання в даному описі винаходу на будь-яку попередню публікацію (або витягнуту з неї інформацію) або на будь-який відомий матеріал не є визнанням або допущенням, або будь-якою формою припущення про те, що попередня публікація (або витягнута з неї інформація) або відомий матеріал утворюють частину загального відомого рівня техніки в тій галузі її розвитку, до якої належить даний винахід, і не повинна сприйматися в такий спосіб.

Бородавки являють собою контуровані шкірні розростання або ушкодження шкіри або слизової, що мають папулезну поверхню, причому вони можуть бути округлими, плоскими, м'якими, твердими, гострими або ниткоподібними. Вони являють собою винятково часте явище й у тій або іншій формі виникають у більшості людей на певній стадії життя. Вони викликаються інфекцією епітеліальних клітин (клітин, які утворюють зовнішні шари шкіри або вистілку порожнин тіла) вірусом папіломи, і в людей - вірусом папіломи людини (HPV). Реплікація вірусу відбувається в повністю диференційованому епітелії, і наступна проліферація приводить до розвитку клінічно очевидної папули або бляшки. Ураженою може бути будь-яка епітеліальна поверхня. Інфекція виникає при контакті з інфікованим суб'єктом або із предметом, до якого доторкався інфікований суб'єкт, причому частими зонами передачі інфекції є ванні кімнати й плавальні басейни. Інфікований суб'єкт може розносити бородавки на неінфіковані ділянки тіла при почісуванні або потиранні існуючих бородавок і наступному дотику до інших ділянок шкіри або слизової (аутоінокуляція). Вірус проникає в шкіру або слизову оболонку через порізи, садна або інші поверхневі порушення. У шкірі вірус реплікується головним чином у верхніх солях епідермісу в диференційованих клітинах. Після латентного періоду, що триває кілька місяців, а іноді й до декількох років, на уражених ділянках з'являються малюсінкі горбки. У шкірі вони являють собою гіперкератотичні ушкодження. Горбки повільно ростуть і при самій звичайній формі захворювання перетворюються в сіруваті, нерівні, округлі структури, хоча також зустрічаються й інші різновиди, що відрізняються за формою й кольором.

Бородавки можуть з'являтися на різних ділянках тіла, найчастіше на шкірі, геніталіях і в роті, і їх клінічний прояв до деякої міри залежить від типу залученого вірусу й від анатомічної локалізації. У людей звичайні бородавки (*verruca vulgaris*) являють собою гіперкератотичні й куполоподібні папули або вузлики, найчастіше локалізовані на пальцях, кистях рук, колінах, ліктях або в інших підданих травмам місцях. Їх поверхня звичайно буває грубою й у більшості випадків тріщинуватою й лускатою. Трохи рідше вони можуть мати більш складну структуру, що нагадує, розгалужену або кольорову капусту. Дві або більше папули, розташовані поруч одна з одною, іноді зливаються. Рівні або плоскі бородавки (також відомі як ювенільні бородавки, *verruca plana juvenilis*) являють собою папули із плоскою верхівкою, мінімальною зміною розмірів і лише невеликим підвищенням (звичайно їх діаметр становить приблизно 2-4 мм). Плоскі бородавки більш гладкі й менш підняті, ніж звичайні бородавки. Вони виявляють тенденцію до множинності й великої кількості, іноді утворюючи більші групи ушкоджень, що зливаються. Бородавки типу тугтесіа являють собою більші бородавки, що глибоко врастають. Вони виявляють тенденцію до того, щоб викликати більше запалення й біль у порівнянні з іншими різновидами бородавок. На поверхні вони звичайно бувають округлими й куполоподібними. Вони зустрічаються, головним чином, на підшвах стоп, на долонях, навколо нігтів або під нігтями або, трохи рідше, на обличчі або в інших місцях. Бородавки тугтесіа гістологічно характеризуються великою кількістю еозинофільних включень. Підшовні або рогові бородавки (*verruca plantaris*) можуть бути болючими через їх мозолисті ендоефітні папули, що мають глибоко пенетруючі похилі сторони й центральне вдавнення. Численні бородавки, що зливаються, на підшовній поверхні утворюють черепичноподібний малюнок, відомий як мозаїчні бородавки. Ниткоподібні бородавки найчастіше спостерігаються на особі з характерними, схожими на гілки виступами, які проявляють швидку проліферацію. Білянігтеві бородавки зустрічаються в будь-яких місцях по краях нігтів і згодом можуть привести до ониходистрофії через ушкодження матриці нігтя й до онихолізу через бородавки нігтевого ложа. Бородавки по типу туберкульозних горбків часто нагадують звичайні бородавки, але мають більш виражену тенденцію до утворення структур, які складні і нагадують кольорову капусту. Вони особливо часто зустрічаються поблизу нігтів пальців рук. Анально-генітальні бородавки (венеричні або *condyloma acuminata*) зустрічаються в зоні промежини й на геніталіях або в статевих шляхах. Бородавки статевих шляхів представляють серйозний ризик для здоров'я

жінок, оскільки вони пов'язані із плоскоклітинним раком і аденокарциномами шийки матки. Оральні бородавки являють собою маленькі рожеві або білі папули на слизовій порожнині рота [M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293].

Було охарактеризовано 80 різних типів HPV і описано кілька інших типів цього вірусу. Найчастіші інфекції на кистях рук і стопах (*verruca vulgaris*) викликаються типами вірусу 1, 2, 3, 4, 7, 26, 27, 29 і 57. Рівні або плоскі бородавки, що відрізняються від звичайних бородавок, звичайно бувають викликані типами вірусу 3, 10, 28 або можливо 41. Підшовні бородавки звичайно асоційовані з типами вірусу 1, 2 і 4. Бородавки типу тугмесіа бувають викликані, головним чином, вірусом типу 1 і, трохи рідше, вірусами типів 2, 3, 4, 27, 29 і 57. Типи 6 і 11 асоційовані з анально-генітальними бородавками низького ризику, і типи 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58, 59 і 66 звичайно асоційовані із плоскоклітинним раком і аденокарциномами шийки матки.

Прояв бородавок, викликаних інфекцією вірусом папіломи, не обмежується людиною. Коров'ячий вірус папіломи (BPV) являє собою групу вірусів, широко розповсюджених серед великої рогатої худоби й того, що викликає бородавки шкіри й травного тракту, а також сосків і вим'я. Бородавки, викликані BPV-1, 2 і 5, звичайно мають вузлуватий зовнішній вигляд, і бородавки, викликані BPV-3, 4 і 6, як правило, нагадують по зовнішньому вигляду кольорову капусту й найчастіше зустрічаються на голові, шиї й плечах. Хоча звичайно вони нешкідливі, але досить відразливі, тобто, псують зовнішній вигляд тварин, а великі бородавки можуть кровоточити, потенційно сприяючи вторинні інфекції. Квітучі бородавки сосків можуть викликати мастит і заважати годуванню (теляти) і доїння. Передача вірусів між тваринами являє собою звичайне явище й відбувається, наприклад, через огорожі або приводи, і бородавки на сосках лактуючих корів легко передаються телятам через садна. Подібним обрачиномзом, вірус кінської папіломи (EPV) викликає розростання, що нагадують кольорову капусту, які звичайно розвиваються на морді, губах, ніздрях, очах або, зрідка, на задніх кінцівках, і перехресна інфекція легко передається через огорожі, упряж і бадді для корму. Інфекція собачим вірусом оральної папіломи (COPV) викликає розростання по типу кольорової капусти навколо губ і на морді в молодих тварин і в рідких випадках приводить до малігнізації. У результаті також можуть відбуватися вторинні бактеріальні інфекції. Бородавки, викликані інфекцією вірусом папіломи, спостерігаються й у багатьох інших тварин.

У цей час не існує способів лікування інфекції вірусом папіломи, і терапія націлена на ослаблення або виключення симптомів. Бородавки, що не зачіпають геніталії, для здорових в інших відносинах людей, як правило, нешкідливі й звичайно вирішуються самостійно (протягом декількох місяців або років) внаслідок природного імунітету. Проте, деякі вірусні бородавки персистують (зберігаються) багато років і можуть послужити джерелом подальшого інфікування. На додаток до цього, хоча бородавки, що не зачіпають геніталії, звичайно нешкідливі, залежно від їх локалізації вони можуть розглядатися як косметично небажані (особливо при розташуванні на обличчі й кистях рук) або бути хворобливими (наприклад, на підйовах стоп або біля нігтів). Однак генітальні бородавки передаються статевим шляхом і при відсутності лікування можуть викликати рак шийки матки в жінок. У тварин вони можуть стати перешкодою для доїння, розведення (селекції), годування, запрягання й інших видів активності.

Сучасні підходи до лікування бородавок змінюються залежно від усіляких факторів, включаючи їх розмір, кількість і природу, анатомічну локалізацію, а також загальний стан здоров'я й вік пацієнта. Способи лікування включають: оклюзійну терапію із застосуванням липкої стрічки, хірургічне висічення або припікання, кріотерапію, хіміотерапію, наприклад, місцеве накладення кантаридину, саліцилової кислоти, глутарового альдегіду, формальдегіду, мурашиної кислоти або азотнокислого срібла, а також імунотерапію (M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293 and Gibbs, S. and Harvey, L, Topical Treatments for cutaneous warts (Review), The Cochrane Library, 2006, Issue 3). Однак жоден зі способів лікування не є повністю ефективним для всіх пацієнтів.

#### Сутність винаходу

Беручи до уваги часту зустрічальність бородавок, а також їх можливі шкідливі наслідки для здоров'я або несприятливі косметичні ефекти, слід зазначити потребу, що зберігається, у нових альтернативних способах лікування бородавок. Даний винахід оснований на тому відкритті, що деякі ангелатні сполуки інгенолу здатні зменшувати, затримувати, усувати, очищати або виключати шкірні ушкодження або папули, обумовлені інфекцією вірусом папіломи.

Таким чином, у першому аспекті даний винахід пропонує спосіб лікування шкірних ушкоджень у суб'єкта, якщо зазначені ушкодження викликані вірусом, що включає введення зазначеному суб'єктові сполуки інгенолу або її фармацевтично прийнятної солі або її проліків.

Вірус може являти собою вірус папіломи ссавців. Вірус може являти собою HPV або не HPV. Суб'єктом може бути людина або тварина, що не є людиною (наприклад, ссавець, що не є людиною).

У деяких варіантах здійснення винаходу вірус являє собою HPV. У подальших варіантах здійснення винаходу суб'єктом є людина.

У подальших варіантах здійснення винаходу вірус вибирають із числа вірусів, що викликають негенітальні ушкодження, включаючи HPV 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 49, 50, 57, 63 і 65.

В інших варіантах здійснення винаходу вірус вибирають із числа вірусів, що викликають генітальні ушкодження, включаючи HPV 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 і 54.

Приклади ушкоджень, розглянутих винаходом, включають: звичайні бородавки (*verruca vulgaris*), рівні або плоскі бородавки, бородавки типу мургесіа, підошовні бородавки, бородавки типу туберкульозних горбків, мозаїчні бородавки, ниткоподібні бородавки, білянігтеві бородавки, анально-генітальні бородавки (венеричні або *condyloma acuminata*), оральні бородавки, сенільні бородавки, бородавки з пальцеподібними випинаннями й долонні бородавки. У деяких подальших варіантах здійснення винаходу бородавки являють собою звичайні бородавки, підошовні бородавки або плоскі бородавки.

В інших варіантах здійснення винаходу вірус являє собою нелюдський вірус папіломи ссавців, такий як BPV, EPV, CRPV або COPV.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуку вибирають із інгелол-3-ангелату, 3-ангелату й 3-ангелату, а також з їх фармацевтично прийнятних солей і проліків. У конкретному прикладі сполукою є інгелол-3-ангелат.

У подальших аспектах винахід також пропонує сполуку інгенолу для застосування в лікуванні шкірних ушкоджень, викликаних вірусом, і застосування сполук інгенолу у виробництві лікарського засобу для цих цілей, а також композиції й засоби, що містять сполуку інгенолу разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Докладний опис винаходу

Форми однини включають множинні аспекти, якщо з контексту явно не треба інше. Так, наприклад, посилання на "ангелолзаміщений інгенан" або "ангелат інгенолу" включає одну сполуку, а також, при необхідності, дві або більше сполук.

Якщо в контексті не зазначене інше, то у всьому тексті даного опису винаходу й наступних за ним пунктах формули винаходу слово "включають" ("містять") і такі його варіації як "включає" ("містить") і "що включає" ("що містить") варто розуміти, що вони мають на увазі включення певного цілого або стадії або групи цілих, але не виключають будь-якого іншого цілого або стадії або групи цілих.

Як використано в даному описі, термін "шкірний" стосується епітеліальних шарів або клітин шкіри або порожнин тіла. Так, шкірне ушкодження включає ушкодження, локалізовані на зовнішньому шарі шкіри (епідермісі), а також на слизових вистілках, наприклад, у порожнинах тіла (у роті й у статевих шляхах), у промежині й на геніталіях.

Деякі специфічні, але необмежувальні варіанти здійснення даного винаходу, розглядають ушкодження, викликані одним або більше HPV типів 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 57, 63 і 65.

Ушкодження, викликані нелюдськими вірусами папіломи, наприклад, собачими, коров'ячими, кінськими, котячими, оленячими, кролячими й пташиними вірусами папіломи, розглядаються в інших варіантах здійснення винаходу.

Приклади шкірних ушкоджень і звичайно пов'язаних з ними типів HPV, які розглядаються в даному винаході, представлені нижче в таблиці 1, хоча варто розуміти, що один тип вірусу може бути відповідальним за різні типи ушкоджень або бородавок, і за один тип ушкодження або бородавок можуть відповідати HPV більше одного типу.

Таблиця 1

Ушкодження й підтипи HPV, звичайно пов'язані з ними

Негенітальне шкірне захворювання	Тип HPV
Звичайні бородавки ( <i>verrucae vulgaris</i> )	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Підошовні бородавки ( <i>myrmecias</i> )	1, 2, 4, 63
Плоскі бородавки ( <i>verrucae plana</i> )	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Бородавки типу туберкульозних горбків	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28

Продовження таблиці 1

Мозаїчні бородавки	2, 27, 57
Бородавчаста епідермодисплазія (доброякісна)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Бородавчаста епідермодисплазія (злоякісна або доброякісна) Epidermodysplasia Verruciformis	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
Небородавчасті шкірні ушкодження	37, 38
Негенітальне захворювання слизової	Тип HPV
Респіраторний папіломатоз	6, 11
Рецидивуючий респіраторний папіломатоз	6, 11, 30
Папілома гортані	57
Папілома гайморової пазухи	6, 11
Кон'юнктивальна папілома	Тип HPV
Анально-генітальне захворювання	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Гостра кондилома (Condylomata acuminata)	6, 11
Гігантські кондиломи (пухлини Бушке-Левенштейна)	
Гігантські гострі кондиломи Бушке-Левенштейна	

Конкретні приклади ушкоджень, викликаних HPV, які розглядаються даним винаходом, не є раковими й включають: звичайні бородавки (verruca vulgaris), рівні або плоскі бородавки, бородавки типу тугмесіа, підошовні бородавки, бородавки типу туберкульозних горбків (звичайно спостережували в осіб, що регулярно контактують із сирими м'ясом, рибою або птахом), мозаїчні бородавки, ниткоподібні бородавки, білянігтеві бородавки, анально-генітальні бородавки (венеричні або condyloma acuminata), оральні бородавки, сенільні бородавки, пальцевподібні бородавки й долонні бородавки. У деяких подальших варіантах здійснення винаходу бородавки являють собою звичайні бородавки.

У деяких варіантах здійснення винаходу розглядаються шкірні ушкодження в людини, які можуть бути локалізовані в будь-якій іншій частині тіла крім анально-генітальної зони, наприклад, на обличчі, кистях рук, стопах, ліктях або колінах. В інших варіантах здійснення винаходу ушкодження може локалізуватися в анально-генітальній зоні, наприклад, на пенісі, вульві або анусі. У тварин ушкодження може локалізуватися на голові (наприклад, на морді, в зоні рота, на носі, на губах), на тулубі (наприклад, на ногах, на спині, на шиї, на плечах) або в анально-генітальній зоні.

Посилання на "інгенол" включає сполуки, що мають C3, C4, C5-триокситрансбіцикло[4.4.1]ундеканінгенановий кістяк. Такі сполуки добре описані й відомі в літературі, вони можуть бути виділені з таких рослин, як біологічні види сімейства, або бути повністю або частково синтезованими хімічно (див., наприклад, Winkler et al, J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 9726 і Tanino et al, J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 1498-1500). Синтетично одержані сполуки інгенолу можуть включати стереоізомери або природні інгенולי. Таким чином, тут також розглядаються рацемати й стереоізомерні суміші. Зазначені сполуки звичайно знаходять в екстрактах рослин сімейства Euphorbiaceae. Отже, екстракт може містити сік, рідкий або напіврідкий матеріал, виділений з листів, стебел, квіток, насіння, кори, тканини, розташованої між корою й стеблом або утримується в них. Найбільш переважно, щоб екстракт був виділений із соку рослин. Крім того, екстракт може містити рідкий або напіврідкий матеріал, локалізований у фракціях, екстрагованих із соку, листів, стебел, квіток, кори або іншого рослинного матеріалу рослини сімейства Euphorbiaceae. Наприклад, рослинний матеріал може бути підданий фізичним маніпуляціям для руйнування рослинних волокон і матеріалу позаклітинного матриксу, і внутрішньо- і міжтканинний вміст може бути екстрагований в розчинник, включаючи водне середовище. Даний винахід охоплює всі джерела зазначених сполук, включаючи сполуки, одержані шляхом хімічного синтезу.

Наведене в даному описі посилання на рослини сімейства Euphorbiaceae включає біологічні види рослин з пологів Acalypha, Acidoton, Actinostemon, Adelia, Adenocline, Adenocrepis, Adenophaedra, Adisca, Agrostistachys, Alchornea, Alchorneopsis, Alcinaeanthus, Alcoceria, Aleurites, Amanoa, Andrachne, Angostyles, Anisophyllum, Antidesma, Aphora, Aporosa, Aporosella,

Argythamnia, Astrococcus, Astrogyne, Baccanrea, Baliospermum, Bernardia, Beyerioopsis, Bischofia, Blachia, Blumeodondron, Bonania, Bradleia, Breynia, Breyniopsis, Briedelia, Buraeavia, Caperonia, Caryodendron, Celianella, Cephalocroton, Chaenotheca, Chaetocarpus, Chamaesyce, Cheilosa, Chiropetalum, Choriophyllum, Cicca, Chaoxylon, Cleidon, Cleistanthus, Cluytia, Cnesmone, 5 Cnidoscolus, Coccoceras, Codiaeum, Coelodiscus, Conami, Conceveiba, Conceveibastrum, Conceveibum, Corythea, Croizatia, Croton, Crotonopsis, Crozophora, Cubanthus, Cunuria, Dactylostemon, Dalechampia, Dendrocousinsia, Diaspersus, Didymocistus, Dimorphocalyx, Discocarpus, Ditaxis, Dodecastingma, Drypetes, Dysopsis, Elateriospermum, Endadenium, Endospermum, Erismanthus, Erythrocarpus, Erythrochilus, Eumecanthus, Euphorbia, 10 Euphorbiodendron, Excoecaria, Flueggea, Calaria, Garcia, Gavarretia, Gelonium, Giara, Givotia, Glochidion, Clochidionopsis, Glycydendron, Gymnanthes, Gymnosparia, Haematospermum, Hendecandra, Hevea, Hieronima, Hieronyma, Hippocrepandra, Homalanthus, Hymenocardia, Janipha, Jatropha, Julocroton, Lasiocroton, Leiocarpus, Leonardia, Lepidanthus, Leucocroton, Mabea, Macaranga, Mallotus, Manihot, Mappa, Maprounea, Melanthesa, Mercurialis, Mettenia, 15 Micrandra, Microdesmis, Microelus, Microstachy, Maocroton, Monadenium, Mozinna, Neoscortechinia, Omalanthus, Omphalea, Ophellantha, Orbicularia, Ostodes, Oxydectes, Palenga, Pantadenia, Paradrypetes, Pausandra, Pedilanthus, Pera, Peridium, Petalostigma, Phyllanthus, Picrodendro, Pierardia, Pilinophytum, Pimeleodendron, Piranhea, Platygyne, Plukenetia, Podocalyx, Poinsettia, Poraresia, Prosartema, Pseudanthus, Pycnocomma, Quadrasia, Reverchonia, Richeria, 20 Richeriella, Ricinella, Ricinocarpus, Rottlera, Sagotia, Sanwithia, Sapium, Savia, Sclerocroton, Sebastiana, Securinea, Senefeldera, Senefelderopsis, Serophyton, Siphonia, Spathiostemon, Spixia, Stillingia, Strophoblachia, Synadenium, Tetracoccus, Tetraplandra, Tetrorchidium, Thyrnanthera, Tithymalus, Trageia, Trewia, Trigonostemon, Tyria i Xylophylla.

Переважним родом, що особливо придатний для практичної реалізації даного винаходу, є 25 рід *Euphorbia*. Особливо корисні біологічні види даного роду включають *Euphorbia aaron-rossii*, *Euphorbia abbreviata*, *Euphorbia acuta*, *Euphorbia alatocaulis*, *Euphorbia albicaulis*, *Euphorbia algomarginata*, *Euphorbia alicaeae*, *Euphorbia alta*, *Euphorbia anacampseros*, *Euphorbia andromedae*, *Euphorbia angusta*, *Euphorbia anthonyi*, *Euphorbia antiguensis*, *Euphorbia apocynifolia*, *Euphorbia arabica*, *Euphorbia ariensis*, *Euphorbia arizonica*, *Euphorbia arkansana*, *Euphorbia arteagae*, 30 *Euphorbia arundelana*, *Euphorbia astroites*, *Euphorbia atrococca*, *Euphorbia baselicis*, *Euphorbia batabanensis*, *Euphorbia bergeri*, *Euphorbia bermudiana*, *Euphorbia bicolor*, *Euphorbia biformis*, *Euphorbia bifurcata*, *Euphorbia bilobata*, *Euphorbia biramensis*, *Euphorbia biuncialis*, *Euphorbia blepharostipula*, *Euphorbia blodgettii*, *Euphorbia boerhaavioides*, *Euphorbia boliviana*, *Euphorbia bracei*, *Euphorbia brachiata*, *Euphorbia brachycera*, *Euphorbia brandegeei*, *Euphorbia brittonii*, 35 *Euphorbia caesia*, *Euphorbia calcicola*, *Euphorbia campestris*, *Euphorbia candelabrum*, *Euphorbia capitellata*, *Euphorbia carmenensis*, *Euphorbia carunculata*, *Euphorbia cayensis*, *Euphorbia celastroides*, *Euphorbia chalicophila*, *Euphorbia chamaerhodos*, *Euphorbia chamaesula*, *Euphorbia chiapensis*, *Euphorbia chiogenoides*, *Euphorbia cinerascens*, *Euphorbia clarionensis*, *Euphorbia colimae*, *Euphorbia colorata*, *Euphorbia commutata*, *Euphorbia consoquitlae*, *Euphorbia convolvuloides*, *Euphorbia corallifera*, *Euphorbia creberrima*, *Euphorbia crenulata*, *Euphorbia cubensis*, *Euphorbia cuspidata*, *Euphorbia cymbiformis*, *Euphorbia darlingtonii*, *Euphorbia defoliata*, *Euphorbia degeneri*, *Euphorbia deltoidea*, *Euphorbia dentata*, *Euphorbia depressa* *Euphorbia dictyosperma*, *Euphorbia dictyosperma*, *Euphorbia dioeca*, *Euphorbia discoidalis*, *Euphorbia dorsiventralis*, *Euphorbia drumondii*, *Euphorbia duclowcii*, *Euphorbia dussii*, *Euphorbia eanophylla*, 45 *Euphorbia eggertii*, *Euphorbia eglandulosa*, *Euphorbia elata*, *Euphorbia enalla*, *Euphorbia eriogonoides*, *Euphorbia eriophylla*, *Euphorbia esculaeformis*, *Euphorbia espiroensis*, *Euphorbia esula*, *Euphorbia excisa*, *Euphorbia exclusa*, *Euphorbia exstipitata*, *Euphorbia exstipulata*, *Euphorbia fendleri*, *Euphorbia filicaulis*, *Euphorbia filiformis*, *Euphorbia florida*, *Euphorbia fruticulosa*, *Euphorbia garber*, *Euphorbia gaumerii*, *Euphorbia gerardiana*, *Euphorbia geyeri*, *Euphorbia glyptosperma*, 50 *Euphorbia gorgonis*, *Euphorbia gracilior*, *Euphorbia gracillima*, *Euphorbia gradyi*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia grisea*, *Euphorbia guadalajarana*, *Euphorbia guanarensis*, *Euphorbia gymnadenia*, *Euphorbia haematantha*, *Euphorbia hedyotoides*, *Euphorbia heldrichii*, *Euphorbia helenae*, *Euphorbia helleri*, *Euphorbia helwigii*, *Euphorbia henricksonii*, *Euphorbia heterophylla*, *Euphorbia hexagona*, *Euphorbia hexagonoides*, *Euphorbia hinkleyorum*, *Euphorbia hintonii*, 55 *Euphorbia hirtula*, *Euphorbia hirta*, *Euphorbia hooveri*, *Euphorbia humistrata*, *Euphorbia hypericifolia*, *Euphorbia inundata*, *Euphorbia involuta*, *Euphorbia jaliscensis*, *Euphorbia jejuna*, *Euphorbia Johnston*, *Euphorbia juttiae*, *Euphorbia knuthii*, *Euphorbia lasiocarpa*, *Euphorbia lata*, *Euphorbia latazi*, *Euphorbia latericolor*, *Euphorbia laxiflora* *Euphorbia lecheoides*, *Euphorbia ledienii*, *Euphorbia leucophylla*, *Euphorbia lineata*, *Euphorbia linguiformis*, *Euphorbia longecornuta*, *Euphorbia longepetiolata*, *Euphorbia longeramosa*, *Euphorbia longinsulicola*, *Euphorbia longipila*, *Euphorbia*

lupulina, *Euphorbia lurida*, *Euphorbia lycioides*, *Euphorbia macropodoides*, *macvaughiana*, *Euphorbia manca*, *Euphorbia mandoniana*, *Euphorbia mangleti*, *Euphorbia mango*, *Euphorbia marylandica*, *Euphorbia mayana*, *Euphorbia melanadenia*, *Euphorbia melanocarpa*, *Euphorbia meridensis*, *Euphorbia mertonii*, *Euphorbia mexiae*, *Euphorbia microcephala*, *Euphorbia microclada*, *Euphorbia*  
 5 *micromera*, *Euphorbia misella*, *Euphorbia missurica*, *Euphorbia montana*, *Euphorbia montereyana*, *Euphorbia multicaulis*, *Euphorbia multiformis*, *Euphorbia multinodis*, *Euphorbia multiseta*, *Euphorbia muscicola*, *Euphorbia neomexicana*, *Euphorbia nephradenia*, *Euphorbia niqueroana*, *Euphorbia oaxacana*, *Euphorbia occidentalis*, *Euphorbia odontodenia*, *Euphorbia olivacea*, *Euphorbia olowaluana*, *Euphorbia opthalmica*, *Euphorbia ovata*, *Euphorbia pachypoda*, *Euphorbia pachyrhiza*,  
 10 *Euphorbia padifolia*, *Euphorbia palmeri*, *Euphorbia paludicola*, *Euphorbia parciflora*, *Euphorbia parishii*, *Euphorbia parryi*, *Euphorbia paxiana*, *Euphorbia pediculifera*, *Euphorbia peplidion*, *Euphorbia peploides*, *Euphorbia peplus*, *Euphorbia pergamena*, *Euphorbia perlignea*, *Euphorbia petaloidea*, *Euphorbia petaloidea*, *Euphorbia petrina*, *Euphorbia picachensis*, *Euphorbia pilosula*, *Euphorbia pilulifera*, *Euphorbia pinariona*, *Euphorbia pinetorum*, *Euphorbia pionosperma*, *Euphorbia platysperma*, *Euphorbia plicata*, *Euphorbia poeppigii*, *Euphorbia poliosperma*, *Euphorbia polycarpa*,  
 15 *Euphorbia polycnemoides*, *Euphorbia polyphylla*, *Euphorbia portoricensis*, *Euphorbia portulacoides*, *Euphorbia portulana*, *Euphorbia preslii*, *Euphorbia prostrata*, *Euphorbia pteroneura*, *Euphorbia pycnanthema*, *Euphorbia ramosa*, *Euphorbia rapulum*, *Euphorbia remyi*, *Euphorbia retroscabra*, *Euphorbia revoluta*, *Euphorbia rivularis*, *Euphorbia robusta*, *Euphorbia romosa*, *Euphorbia rúbida*,  
 20 *Euphorbia rubrosperma*, *Euphorbia rupicola*, *Euphorbia sanmartensis*, *Euphorbia saxatilis* M. Bieb., *Euphorbia schizoloba*, *Euphorbia sclerocyathium*, *Euphorbia scopulorum*, *Euphorbia senilis*, *Euphorbia serpyllifolia*, *Euphorbia serrula*, *Euphorbia setiloba* Engelm., *Euphorbia sonora*, *Euphorbia soobyi*, *Euphorbia sparsiflora*, *Euphorbia sphaerosperma*, *Euphorbia syphilitica*, *Euphorbia spruceana*, *Euphorbia subcoerulea*, *Euphorbia stellata*, *Euphorbia submammularis*, *Euphorbia subpeltata*, *Euphorbia subpubens*, *Euphorbia subreniforme*, *Euphorbia subtrifoliata*, *Euphorbia succedanea*, *Euphorbia tamaulipasana*, *Euphorbia telephioides*, *Euphorbia tenuissima*, *Euphorbia tetrapora*, *Euphorbia tirucalli*, *Euphorbia tomentella*, *Euphorbia tomentosa*, *Euphorbia torralbasii*, *Euphorbia tovariensis*, *Euphorbia trachysperma*, *Euphorbia tricolor*, *Euphorbia troyana*, *Euphorbia tuerckheimii*, *Euphorbia turczaninowii*, *Euphorbia umbellulata*, *Euphorbia undulata*, *Euphorbia vermiformis*, *Euphorbia versicolor*, *Euphorbia villifera*, *Euphorbia violacea*, *Euphorbia whitei*, *Euphorbia xanti* Engelm., *Euphorbia xylopoda* Greenm., *Euphorbia yayalesia* Urb., *Euphorbia yungasensis*, *Euphorbia zeravschanica* i *Euphorbia zinniflora*.

Особливо переважні біологічні види роду *Synadenium* включають *Synadenium grantii* i *Synadenium compactum*.

35 Особливо переважні біологічні види роду *Monadenium* включають *Monadenium lugardae* i *Monadenium guentheri*.

Переважним біологічним видом роду *Endadenium* є *Endadenium gossweileni*.

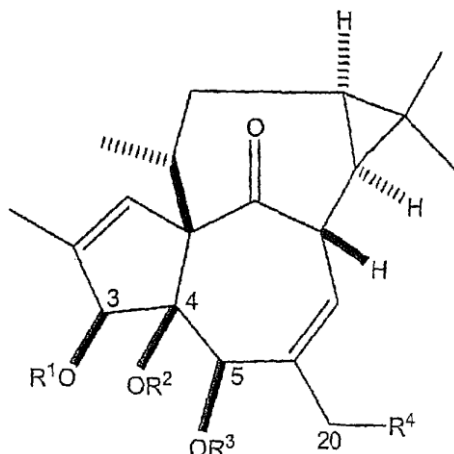
Особливо переважним у практиці даного винаходу, виходячи із забезпечення джерела одержання ангелатів інгенолу є *Euphorbia replus*. Посилання, що Зустрічається в даному описі,  
 40 на "*Euphorbia replus*" або на аббревіатуру "*E. replus*" включає різні різновиди, штами, лінії, гібриди або похідні даної рослини, а також її ботанічних або культивованих у садівництві родичів. Крім того, даний винахід може бути реалізований в практиці з використанням цілої рослини *Euphorbiaceae* або її частин, включаючи сік, насіння або інший репродуктивний матеріал. Як правило, при використанні насіння або репродуктивного матеріалу, насамперед,  
 45 потрібно розмножити рослину або її паростки.

Посилання, що зустрічається в даному описі, на рослину *Euphorbiaceae*, біологічний вид *Euphorbia* або *E. replus* додатково охоплює генетично модифіковані рослини. Генетично модифіковані рослини включають трансгенні рослини або рослини, у яких була вилучена певна ознака або ендегенна генетична послідовність була понижувальним чином відрегульована,  
 50 мутована або змінена іншим способом, включаючи альтерацію або введення генетичного матеріалу, що впливає на специфічний ген.

Отже, рослина, що проявляє відмітну ознаку, відсутню у природної рослини *Euphorbiaceae* або біологічного виду *Euphorbia* або *E. Replus*, все-таки розглядається в даному винаході й включена в обсяг наведених вище термінів.

55 В одному з варіантів здійснення винаходу сполука інгенолу має формулу:





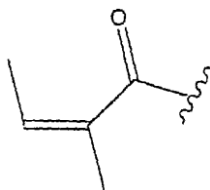
де  
 $R^1$ - $R^3$  незалежно один від одного вибирають із водню, необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного ацилу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного арилалкілу,  $S(O)_2R'$ ,  $S(O)_2OR'$ ,  $P(O)(OR')_2$  (де  $R$  означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, ацил, арил або арилалкіл) і глікозилу, і

$R^4$  вибирають із водню, гідрокси, необов'язково заміщеного алкокси, необов'язково заміщеного алкенокси, необов'язково заміщеного алкінокси, необов'язково заміщеного ацилокси, необов'язково заміщеного арилалкокси,  $OS(O)_2R'$ ,  $OS(O)_2OR'$ ,  $OP(O)(OR')_2$  (де  $R'$  означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, ацил, арил або арилалкіл) і глікокси.

В одному з варіантів здійснення винаходу щонайменше один з радикалів  $R^1$ - $R^4$  не є воднем. В особливому прикладі такого роду  $R^1$  не є воднем.

В одному зі специфічних варіантів здійснення винаходу  $R^1$  являє собою необов'язково заміщену ацильну групу  $C(O)-R$ . В інших варіантах здійснення  $R$  являє собою необов'язково заміщений алкіл, алкеніл або алкініл. У більш переважному варіанті здійснення винаходу  $R$  може являти собою прямий або розгалужений ланцюг і мати до 6 або до 10 атомів вуглецю. В одному з варіантів здійснення винаходу  $R$  є розгалуженим.

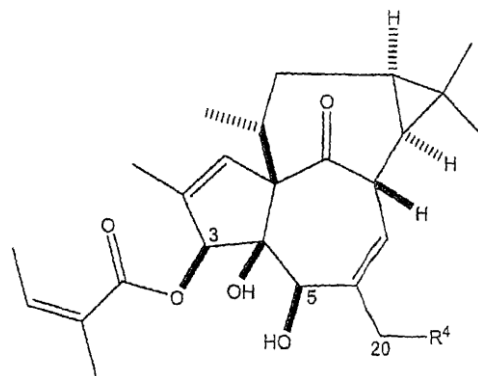
У деяких варіантах здійснення винаходу один з радикалів  $R^1$ - $R^3$  являє собою ангелоїльну групу, як це відображено представленою нижче формулою, або  $R^4$  являє собою О-ангелоїльну групу. Такі сполуки називаються в даному описі як ангелати інгенолу. В особливо переважному варіанті здійснення винаходу  $R^1$  являє собою ангелоїльну групу.



У деяких варіантах здійснення винаходу один або обидва радикали  $R^2$  і  $R^3$  являють собою водень.  $R^2$  і  $R^3$  також можуть утворювати метилендіоксигрупу або етилендіоксигрупу.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^4$  являє собою водень, гідрокси або алкокси, наприклад, ацетокси.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполуки для застосування в описаних способах являють собою інгелол-3-ангелат, 3-ангелат і 3-ангелат, а також їх фармацевтично прийнятні солі й проліки.



$R^4 = \text{OH}$ , інгенол-3-ангелат

$R^4 = \text{OAc}$ , 3-ангелат

$R^4 = \text{H}$ , 3-ангелат

В особливому варіанті здійснення даного винаходу сполука являє собою інгенол-3-ангелат. Посилання в даному описі на "інгенол-3-ангелат" включає як природні, так і хімічно синтезовані форми даної речовини.

5 Алкілювання, алкенілювання, алкінілювання, арилування, арилалкілювання або ацилювання сполук інгенолу можуть бути здійснені із застосуванням способів, відомих в галузі синтетичної хімії для алкілювання, алкенілювання, алкінілювання, арилування, арилалкілювання або ацилювання вільних гідроксигруп (див., наприклад, роботи Greene and Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999; March, Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1999, вміси яких включені в даний опис за допомогою посилання).

10 Наприклад, гідроксигрупи можуть бути алкіловані (або арилалкіловані) з використанням алкіл (або арилалкіл) галогенідів, таких як метилідрид (або бензилбромід), або діалкілсульфатів, таких як диметилсульфат або діетилсульфат. Ацилювання можна здійснити за допомогою обробки відповідними карбоновими кислотами, галогенангідрідами кислот і ангідридами кислот у присутності основи або агента сполучення. Утворення глікозиду можна здійснити хімічно, наприклад, за допомогою взаємодії сполуки інгенолу із захищеною сполукою цукру, у якій С-1 був активований галогенуванням для сполучення з гідроксильними або карбоксильними групами, і гідроксильні групи цукру були блоковані захисними групами. В альтернативному

15 варіанті утворення глікозиду можна здійснити ферментативним способом, використовуючи відповідну глікозилтрансферазу, наприклад, UDP-галактозозалежну глікозилтрансферазу й UDP-глюкозозалежну глікозилтрансферазу. Переважними С-1 зв'язаними сахарами є фуранозний або піранозний сахарид (цукор), що приєднаний до структури ангелату інгенолу через С-1 сахариду (загальноприйнята нумерація) з утворенням ацетильного зв'язку. Конкретні сахаридні групи включають такі редукуючі цукри як глюкоза, рибоза, арабіноза, ксилоза, маноза й галактози, причому кожний з них зв'язаний з атомом кисню сполуки інгенолу.

Сульфатні, сульфонатні й фосфатні групи можна одержати способом, відомим у даній галузі. Приклади  $R'$  включають водень,  $C_{1-6}$ алкіл, феніл і бензил.

Як використано в даному описі, термін "алкіл" означає алкіл із прямим або розгалуженим ланцюгом, переважно,  $C_{1-20}$ алкіл, наприклад,  $C_{1-10}$  або  $C_{1-6}$ . Приклади алкілів із прямим й розгалуженим ланцюгом включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил, 1, 2-диметилпропіл, 1, 1-диметилпропіл, гексил, 4-метилпентил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1, 1-диметилбутил, 2,2,3,3,1,2,1,3,1,2,2,-триметилпропіл, 1,1,2,гептил, 5, 1-метилгексил, 2, 2-диметилпентил, 3, 3-диметилпентил, 4, 4-диметилпентил, 1, 2-диметилпентил, 1, 3-диметилпентил, 1, 4-диметилпентил, 1,2, 3-триметилбутил, 1,1, 2-триметилбутил, 1,1, 3-триметилбутил, октил, 6,1,1,1,3,3,ноніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-, 1,2-, 3-, 4- або 5-етилгептил, 1-, 2- або 3-пропілгексил, децил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- і 8-метилноніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- або 6-етилоктил, 1-, 2-, 3- або 4-пропілгептил, ундецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- або 9-метилдецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-етилноніл, 1-, 2-, 3-, 4- або 5-пропілоктил, 1-, 2- або 3-бутилгептил, 1-пентилгексил, додецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-метилундецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-етилдецил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- або 6-пропілноніл, 1-, 2-, 3- або 4-бутилоктил, 2-пентилгептил і т.п. У тих випадках, де алкільна група, у цілому, наведена як "пропіл", "бутил" і т.д., варто розуміти, що це по необхідності стосується будь-якого прямого, розгалуженого й циклічного ізомерів. Алкільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше необов'язковими замісниками, як визначено в даному описі.

45 "Циклоалкільна" група являє собою циклічну алкільну групу щонайменше з 3 атомів вуглецю,

наприклад,  $C_3$ - $C_8$ , зокрема,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  або  $C_6$ циклоалкіл. Приклади "циклоалкілів" включають такі моно- або поліциклічні алкільні групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил і т.п. Циклоалкільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше необов'язковими замісниками, як визначено в даному описі.

Термін "алкеніл", як використано в даному описі, означає групи, утворені із прямоланцюжкових, розгалужених або циклічних вуглеводних залишків, що містять щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, включаючи етиленові моно-, ди- або поліненасичені алкільні або циклоалкільні групи, як визначено вище, переважно,  $C_{2-20}$ алкеніл (наприклад,  $C_{2-10}$  або  $C_{2-6}$ ). Приклади алкенілів включають вініл, аліл, 1-метилвініл, бутеніл, ізобутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, циклопентеніл, 1-метилциклопентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл, циклогексеніл, 1-гептеніл, 3-гептеніл, 1-октеніл, циклооктеніл, 1-ноненіл, 2,3,1-деценіл, 3-деценіл, 1,3,1,4,1,3,1,3,1,4,1,3,1,4,1,3,1,3, 5-циклогептаєніл і 1,3,5, 7-циклооктатетраєніл. Алкенільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше необов'язковими замісниками, як визначено в даному описі.

Як використано в даному описі, термін "алкініл" означає групи, утворені із прямоланцюжкових, розгалужених або циклічних вуглеводних залишків і які містять щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, включаючи етиленові моно-, ди- або поліненасичені алкільні або циклоалкільні групи, як визначено вище. Якщо число атомів вуглецю не зазначено, термін, переважно, стосується  $C_{2-20}$ алкінілу (наприклад,  $C_{2-10}$  або  $C_{2-6}$ ). Приклади включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, а також ізомери бутінілу й ізомери пентінілу. Алкінільна група необов'язково може бути заміщена одним або більше необов'язковими замісниками, як визначено в даному описі.

Термін "арил" означає будь-який з одиночних, поліциклічних, кон'югованих і конденсованих залишків кільцевих систем ароматичних вуглеводнів. Приклади арилів включають феніл, біфеніл, терфеніл, кватерфеніл, нафтил, тетрагідронафтил, антраценіл, дигідроантраценіл, бензантраценіл, дибензантраценіл, фенантренил, флуоренил, піреніл, іденіл, азуленіл, хризенил. Переважні арили включають феніл і нафтил. Арильна група необов'язково може бути заміщена одним або більше необов'язковими замісниками, як визначено в даному описі.

Термін "ацил" означає групу  $C(O)-R$ , у якій R може являти собою водень, залишок алкілу, циклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилалкілу або арилу. Приклади ацилів включають форміл, алканойл із прямим або розгалуженим ланцюгом (наприклад,  $C_{1-20}$ ), зокрема, ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 2, 2-диметилпропаноїл, гексаноїл, гептаноїл, октаноїл, нонаноїл, деканоїл, ундеканойл, додеканоїл, тридеканоїл, тетрадеканоїл, пентадеканоїл, гексадеканоїл, гептадеканоїл, октадеканоїл, нонадеканоїл і ікозаноїл, циклоалкілкарбоніли, зокрема, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл і циклогексилкарбоніл, алкеноїли з прямим або розгалуженим ланцюгом (наприклад,  $C_{2-20}$ ), зокрема, ангеноїл, а також такі ароїли, як бензоїл, толуоїл і нафтоїл. Як описано в даному описі, залишок R може бути необов'язково заміщеним.

Арилалкільна група являє собою алкільну групу, як визначено в даному описі, заміщену арильною групою, як визначено в даному описі. В одному з варіантів здійснення винаходу алкільна група заміщена арильною групою на кінці. Приклади арилалкілів включають такий феніл  $C_{1-20}$ алкіл, як бензил, фенілетил, фенілпропіл, фенілбутил, фенілпентил і фенілгексил. Одна або обидві алкільні й арильні групи незалежно одна від одної можуть бути необов'язково заміщені одним або більше необов'язковими замісниками, як описано в даному описі.

Термін "необов'язково заміщений" означає, що група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками, які можуть бути однаковими або різними. Необов'язкові замісники для алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу, арилу й ацилу включають: галоген (хлор, бром, йод і фтор), гідрокси,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл, феніл, нітро, галогенметил (наприклад, трибромметил, трихлорметил, трифторметил), галогенметокси (наприклад, трифторметокси, трибромметокси),  $C(O)C_{1-6}$ алкіл, аміно ( $NH_2$ ),  $C_{1-6}$ алкіламіно, (наприклад, метиламіно, етиламіно й пропіламіно), ди- $C_{1-6}$ алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно й дипропіламіно),  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{1-6}$ алкіл, тіо ( $SH$ ) і  $C_{1-6}$ алкілтіо. Необов'язкове заміщення також включає заміну групи  $CH_2$  карбонільною групою ( $C=O$ ), або замісниками також можуть бути метилен або етилендіоксигрупа.

Варто розуміти, що в ході синтетичних або напівсинтетичних процесів, пов'язаних з одержанням сполук інгену, розглянутих у даному винаході, може виявитися необхідним або бажаним захистити інші функціональні групи, які можуть бути реакційноздатними або чутливими до проведеної реакції або умов перетворення. Придатні захисні групи для таких функціональних груп відомі в даній галузі й можуть бути використані у відповідності зі стандартною практикою.

Як використано в даному описі, термін "захисна група" стосується уведеної функціональної групи, що тимчасово приводить конкретну функціональну групу в неактивний стан. Такі захисні групи, а також способи їх введення й наступного видалення на відповідній стадії добре відомі (Greene and Wutz, 1999 вище).

5 Даний винахід також стосується проліків сполук інгенолу. Будь-яка сполука, що є проліками сполуки інгенолу, входить в обсяг і сутність даного винаходу. Термін "проліки" використаний в даному описі в самому широкому змісті й охоплює такі похідні, які перетворюються *in vivo* (ферментативно або гідролітично) у сполуку даного винаходу. Такі похідні цілком доступні фахівцеві в даній галузі й включають, наприклад, сполуки, у яких вільна тіольна або  
10 гідроксильна група перетвориться в складний ефір, наприклад, ацетат або в тіоефір, або вільна аміногрупа перетвориться в амід. Методики ацилювання сполук даного винаходу, наприклад, для одержання ефірних і амідних проліків, добре відомі в даній галузі й можуть включати обробку сполуки відповідною карбоною кислотою, ангідридом або хлоридом у присутності придатного каталізатора або основи. Розглядаються також ефіри карбонової кислоти  
15 (карбоксигруп). Придатні складні ефіри: C<sub>1-6</sub>алкілові ефіри, C<sub>1-6</sub>алканоліоксиметилі ефіри, наприклад, метоксиметилі ефір або етоксиметилі ефір, C<sub>1-6</sub>алканоліоксиметилі ефіри, наприклад, півалоїлоксиметилі ефір, фталідилі ефіри, C<sub>3-8</sub>циклоалкілоксикарбоніл<sub>1-6</sub>алкілові ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксіетилі ефір, 1, 2-онілметилі ефіри, наприклад, метил-1, 2-онілметилі ефір, і C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілоксіетилі ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетилі ефір. Проліки функціональних аміногруп включають аміді (див., наприклад, Adv. BioSci., 1979, 20, 369, Kyncl, J. et al), енаміні (див., наприклад, J. Pharm. Sci., 1971, 60, 1810, Caldwell, H. et al), основи Шиффа (див., наприклад, патент США № 2923661 і Antimicrob. Agents Chemother., 1981, 19, 1004, Smyth, R. et al), оксазолідини (див., наприклад, J. Pharm. Sci., 1983, 72, 1294, Johansen, M. et al), основи Манніха (див., наприклад, J. Pharm. Sci., 1980, 69, 44, Bundgaard, H. et al і J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 1198, Gottstein, W. et al), похідні гідроксиметилу (див., наприклад, J. Pharm. Sci., 1981, 70, 855, Bansal, P. et al), похідні й карбамати N-(ацилокси)алкілу (див., наприклад, J. Med. Chem., 1980, 23, 469, Bodor, N. et al, J. Med. Chem., 1984, 27, 1037, Firestone, R. et al, J. Med. Chem., 1967, 10, 960, Kreiger, M. et al, патент США № 5684018 і J. Med. Chem., 1988, 31, 318-322, Alexander, J. et al). Інші загальноприйняті методи вибору й одержання придатних проліків відомі в даній галузі й описані, наприклад, у посиланнях WO 00/23419, Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier Science Publishers, 1985; Methods in Enzymology, 42: 309-396, K. Widder, Ed, Academic Press, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds, Chapter 5, pp 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, 8; 1-38 (1992); Journal of Pharmaceutical Sciences, 77;285 (1988), H. Bundgaard, et al; Chem Pharm Bull, 32692 (1984), N. Kakeya et al і The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Chapter 8, pp 352-401, Academic press, Inc., 1992.

Придатні фармацевтично прийнятні солі сполук включають, але, не обмежуючись ними, солі фармацевтично прийнятних неорганічних кислот, зокрема, хлористоводневої, сірчані, фосфорної, азотної, вугільної, борної, сульфамінової і бромистоводневої кислот, або солі фармацевтично прийнятних органічних кислот, зокрема, оцтової, пропіонової, масляної, винної, малеїнової, гідроксималеїнової, фумарової, лимонної, молочної, муцинової, глюконової, бензойної, бурштинової, щавлевої, фенілоцтової, метансульфонової, толуолсульфонової, бензолсульфонової, саліцилової, сульфамілової, аспарагінової, глютамінової, етилендіамінтетраоцтової, стеаринової, пальмітинової, олеїнової, лауринової, пантотенової, дубильної, аскорбінової й валеріаної кислот. Основні солі включають, але, не обмежуючись ними, солі, утворені з фармацевтично прийнятними катіонами, зокрема, натрію, калію, літію, кальцію, магнію, амонію й алкіламонію. Основні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані такими засобами, як нижчий галоїдалкіл, зокрема, метил, етил, пропіл і бутилхлориди, броміди і йодиди, діалкілсульфати, наприклад, диметил і діетилсульфат, і т.д.

Сполуки даного винаходу, можуть бути представлені в кристалічній формі або як вільні сполуки, або як сольвати (наприклад, водні, тобто, гідрати, або загальноприйнятих органічних розчинників, наприклад, спиртів), і вважається, що обидві форми входять в обсяг даного винаходу. Способи сольватації, наприклад, перекристалізація із заданого розчинника, широко відомі в даній галузі.

Як використано в даному описі, термін "обробка" або "лікування" стосується регресії, елімінації, часткового або повного видалення або відділення, розчищення, зменшення розмірів (наприклад, площі поверхні або обсягу), а також будь-якого іншого бажаного зменшення ушкодження (ушкоджень) у розмірі, чисельності або по швидкості росту.

Таким чином, в одному або більше варіантах здійснення винаходу застосування сполук інгенолу для лікування ушкоджень (бородавок) може переважно стимулювати або поліпшити швидкість, ступінь, міру або час, необхідні для виключення, видалення, розчищення, зменшення в розмірах або будь-якому іншому зниженні розмірів, швидкості росту або числа ушкоджень у пацієнта. В інших варіантах здійснення винаходу бородавки можуть регресувати або піддатися видаленню без залишкових рубцевих або пігментних змін. У подальших варіантах здійснення винаходу після лікування й видалення ушкодження наступна реінфекція причинним вірусом (вірусами) ушкодження не приводить до утворення нових ушкоджень. В інших варіантах здійснення винаходу може бути необхідним піддати лікуванню тільки одне ушкодження або невелике число ушкоджень, щоб досягти бажаного загального лікувального ефекту, тобто, виключенню всіх ушкоджень. Зменшення розміру ушкоджень або швидкості їх росту можна визначити кількісно, вимірюючи площу поверхні ушкоджень. Площу поверхні можна визначити по формулі: довжина×тширина.

Поряд з тим, що ушкодження, що підлягають лікуванню, можуть мати будь-який розмір (площу поверхні), наприклад, мати площу поверхні приблизно більше 500 або навіть 1000 мм<sup>2</sup>, у деяких варіантах здійснення винаходу ушкодження, що підлягають лікуванню, переважно, мають площу поверхні приблизно 250 мм<sup>2</sup> або менше. У подальших варіантах здійснення винаходу ушкодження має площу поверхні приблизно 150 або 100 мм<sup>2</sup> або менше. У наступних варіантах здійснення винаходу ушкодження має площу поверхні приблизно 75, 50, 25 або 10 мм<sup>2</sup> або менше.

Вірус, що викликає ушкодження в суб'єкта, може бути людським або нелюдським вірусом папіломи.

Таким чином, суб'єкти, які можуть одержувати лікування відповідно до даного винаходу, включають суб'єктів-ссавців: людини, приматів, господарську худобу (включаючи корів, коней, овець, свиней і кіз), свійських тварин (включаючи собак, кішок, кроликів, морських свинок), а диких тварин, що також утримуються в неволі. Розглядаються також такі лабораторні тварини як кролики, миші, щури, морські свинки й хом'яки, оскільки вони можуть послужити зручною системою для тестування. У деяких варіантах здійснення винаходу можуть також розглядатися біологічні види тварин, що не належать до ссавців, наприклад, птахи, амфібії й риби. Під суб'єктом у даному описі також може матися на увазі індивід, пацієнт, тварина або реципієнт. Суб'єкти можуть бути уражені вірусом папіломи, що походить від іншого біологічного виду. Наприклад, міжвидова передача була документована для коров'ячого вірусу папіломи.

Сполуку папіломи вводять суб'єкту в терапевтично (або лікувально) ефективних кількостях. Придатні ефективні кількості для введення (доза) і режими дозування, які може визначити лікар, залежать від конкретної анатомічної локалізації, природи, розміру або числа ушкоджень, що підлягають лікуванню, а також від віку й загального стану здоров'я суб'єкта.

Хоча стосовно до сполук інгенолу можливе введення активного інгредієнта в чистому вигляді, більш переважно, щоб він був представлений у вигляді композиції, переважно, фармацевтичної композиції з одним або більше фармацевтично прийнятними ад'ювантами. Таким чином, даний винахід також стосується застосування сполуки інгенолу або її фармацевтично прийнятної солі або її проліків при одержанні лікарського засобу для лікування шкірних ушкоджень, викликаних HPV.

Лікарські засоби або композиції, придатні для застосування у винаході, можуть містити таку сполуку як ангелат інгенолу в кількості приблизно від 0,0001 % до 100 % по масі. У переважних варіантах здійснення винаходу композиція містить сполуки інгенолу в кількості приблизно від 0,0001 % до 10 % по масі, наприклад, приблизно від 0,0005, 0,001, 0,0025, 0,005, 0,01, 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,125, 0,15, 0,2, 0,25 або 0,5 % до 0,5, 1,0, 2,5 або 5,0 %. В одному з варіантів здійснення винаходу сполука інгенолу являє собою інгенол-3-ангелат, і її кількісний вміст становить приблизно від 0,001 до 1 %. У наступних варіантах здійснення винаходу сполуку інгенолу, наприклад, інгенол-3-ангелат, представлено в кількості приблизно від 0,01 до 0,2 %. У наступному варіанті здійснення винаходу сполука інгенолу, наприклад, інгенол-3-ангелат, може бути представлене в кількості від 0,05 до 0,15 %, наприклад, приблизно 0,1 %.

Сполуку інгенолу можна вводити в будь-якій придатній формі, наприклад, місцево, тобто, за допомогою місцевого накладення на ушкодження й/або на оточуючу його зону, або за допомогою спрямованої ін'єкції в ушкодження. У конкретних прикладах здійснення винаходу сполуку інгенолу вводять за допомогою місцевого (топічного) накладення на ушкодження.

Спосіб доставки активного агента може змінюватися, але обов'язково включає накладення лікарського препарату даного винаходу на ту ділянку поверхні тіла, що уражена одним або більше ушкодженнями й/або поблизу від даної ділянки. Наприклад, придатний лікарський препарат, наприклад, крем, водний гель, мазь, паста, пластир або лосьйон, може бути

розподілений на основу ушкодження й/або довкола нього, а також (необов'язково) обережно розтертий на ньому. Подібним чином, полімерні або інші біоадгезивні препарати можна розподіляти по ушкодженню або прикладати до нього. Ще в одному варіанті здійснення винаходу активний агент можна доставляти у вигляді спрею, наприклад, аерозольного або іншим способом розпилювального спрею. Такими ж способами можна наносити розчини, але в більш конкретних варіантах їх наносять за допомогою піпетки, тампона й подібних пристосувань, акуратно розподіляючи по поверхні ушкодження й/або довкола нього. Альтернативно, сполукою інгенолу можна просочити оклюзійну пов'язку або нанести її на таку пов'язку й потім накласти цю пов'язку на уражену ділянку. Для того щоб захистити ділянку шкіри, що оточує ушкодження, від можливого подразнення під час лікування, її можна змазати вазеліном. Якщо є більше одного ушкодження, може виявитися необхідним вводити (наносити) сполуку інгенолу тільки на одне ушкодження або деякі ушкодження, але не на всі ділянки ушкоджень.

Режим дозування буде залежати від множини факторів, що легко піддаються визначенню, наприклад, від розміру ушкодження й/або числа ушкоджень, а також від чутливості ушкоджень до лікування, але звичайно він полягає у введенні однієї або більше доз у день, причому курс лікування триває від декількох днів до декількох місяців або доти, поки не буде досягнутий намічений результат або не відбудеться значне зменшення розміру й/або числа ушкоджень. Звичайно передбачається, що лікарський препарат буде застосовуватися від одного до чотирьох разів у день щодня. За допомогою черезшкірного пластиру або оклюзійної пов'язки лікарське пристосування звичайно фіксують на місці (на поверхні тіла) на той період часу, протягом якого повинен діяти лікарський засіб, звичайно в діапазоні від 8 до 72 годин, і заміняють у міру необхідності.

У переважному варіанті здійснення винаходу сполуку інгенолу вводять, тобто накладають місцево на місце ушкодження, наприклад, на всю поверхню або на частину поверхні, займаної ушкодженням. Сполуку інгенолу можна місцево накладати в будь-якій придатній формі, включаючи розчини, емульсії (масло у воді, вода в маслі, аерозолі або пінки), мазі, пасту, лосьйони, порошки, лікарські речовини в в'язкому носії (наносимі пензликом), гелі, гідрогелі, гідроколоїди й креми, причому їх можна приготувати таким чином, щоб вони містили ліпосоми, міцели й/або мікросфери. Придатні носії або добавки включають мінеральне масло, пропіленгліколь, поліоксіетилен, поліоксипропілен, емульгуючий віск, сорбітмоностеарат, полісорбат 60, віск на основі цетилових ефірів, цетиариловий спирт, 2-октилдодеканол, циклодекстрин, ізопропіловий спирт, етанол, бензиловий спирт і воду. Альтернативно, сполуки інгенолу можуть застосовуватися у вигляді активних оклюзійних пов'язок, тобто таких пов'язок, які просочені сполукою інгенолу або на які нанесена сполука інгенолу. Це можуть бути, наприклад, бинти, марлеві серветки, стрічки, сітки, лейкопластири, плівки, мембрани або бляшки.

Розглянуті в даному описі препарати композицій і пов'язок добре відомі фахівцям у даній галузі (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing, 1990). Композиції можуть містити будь-які прийнятні носії, розріджувачі або ексципієнти. Вони включають всі традиційні розчинники, дисперсійні середовища, наповнювачі, тверді носії, покриття, протигрибкові й протимікробні засоби, підсилювачі в'язкості, плівкоутворювальні речовини, засоби для проникнення через шкіру, поверхнево-активні речовини, ізотонічні й абсорбуючі засоби й т.п. Носій для композицій даного винаходу повинен бути фармацевтично прийнятним у змісті його сумісності з іншими інгредієнтами композиції й нешкідливим для суб'єкта.

Препарати даного винаходу необов'язково можуть містити фармацевтично прийнятний підсилювач в'язкості й/або плівкоутворювач. Підсилювач в'язкості підвищує в'язкість препарату з тим розрахунком, щоб перешкодити його поширенню за межами місця накладення. Плівкоутворювач при висушуванні утворює захисну плівку над місцем накладення препарату. Плівка перешкоджає зсуву активного інгредієнта й утримує його в контакті з місцем ушкодження, що підлягає лікуванню. Розчини, які при висиханні утворюють плівку, іноді називаються лікарськими засобами в в'язкому складі, які наносяться пензликом.

Мазі, добре відомі в галузі фармацевтичних препаратів, являють собою напівтверді препарати, звичайно на основі вазеліну або інших похідних нафтопродуктів. Специфічна мазева основа для практичного застосування, як добре відомо фахівцям у даній галузі, являє собою таку мазеву основу, що здатна забезпечувати оптимальну доставку лікарського засобу й, переважно, має інші бажані характеристики, наприклад, пом'якшувальну дію й т.п. Точно так само, як і для інших носіїв або середовищ, мазева основа повинна бути інертною, стабільною, недратівною й несенсибілізуючою. Емульговані мазеві основи, також відомі як абсорбуючі

мазеві основи, містять мало або взагалі не містять води й включають, наприклад, гідроксистеаринсульфат, безводний ланолін і гідрофільний вазелін. Емульсійні мазеві основи являють собою або емульсії типу вода в маслі (W/O), або емульсії типу масло у воді (O/W) і включають, наприклад, цетиловий спирт, гліцеринмоностеарат, ланолін і стеаринову кислоту.

5 Переважні водорозчинні мазеві основи одержують із поліітиленгліколей різної молекулярної маси.

Креми, які також добре відомі в даній галузі, являють собою в'язкі рідини або напівтверді емульсії типу масло у воді або вода в маслі. Кремові основи можуть змиватися водою й містять масляну фазу, емульгатор і водну фазу. Масляна фаза, що також носить назву "внутрішня"

10 фаза, звичайно складається з вазеліну й жирного спирту, наприклад, цетилового або стеарилового спирту. Водна фаза звичайно, хоча й необов'язково, перевищує по обсягу масляну фазу й, як правило, містить гігроскопічну речовину. Емульгатор у складі крему звичайно являє собою неіонну, аніонну, катіонну або амфотерну поверхнево-активну речовину.

Як буде зрозуміло фахівцям, що працюють в галузі фармацевтичних технологій, гелі являють собою напівтверді системи типу суспензій. Однофазні гелі містять агенти, у достатній

15 мірі, рівномірно розподілені в рідкому носії, що у конкретному випадку має водну природу, але також, переважно, містить спирт, наприклад, ізопропіловий спирт і необов'язково масло.

Лосьйони, які переважні для доставки косметичних засобів, являють собою препарати, які наносяться на поверхню шкіри без тертя, які в конкретному випадку є рідкими або напіврідкими

20 препаратами, де тверді частинки, включаючи активний агент, змішані з водною або спиртовою основою. Лосьйони звичайно являють собою суспензії твердих речовин і для досягнення даної мети, переважно, містять рідку масляну емульсію типу масло у воді. Як правило, необхідно, щоб нерозчинний матеріал у лосьйоне був тонко диспергований. Конкретні лосьйони містять суспендуючий агент для одержання дисперсій переважної якості, а також сполуки, корисні для

25 локалізації активного агента і його втримання в контакті зі шкірою.

Пасти являють собою напівтверді дозовані форми, у яких активний агент суспендований у придатній основі. Залежно від природи основи пасти підрозділяються на жирні й одержані з однофазних рідких гелів. Основою в жирних пастах звичайно є вазелін або гідрофільний вазелін і т.п. Пасти, виготовлені з однофазних водних гелів, звичайно включають до складу основи

30 карбоксиметилцелюлозу або подібні речовини.

В одному з варіантів здійснення винаходу сполуку інгенолу накладають місцево у вигляді гелю на основі ізопропілового спирту. Один зручний препарат включає ізопропіловий спирт, бензиловий спирт, полімер целюлози, наприклад, гідроксиметилцелюлозу, і буфер (наприклад, цитрат) при pH <3. Ще в одному варіанті здійснення винаходу сполука інгенолу для місцевого застосування має форму крему на основі макроцетилового ефіру, наприклад, що містить

35 емульгуючий віск Cetomacrogel, м'який білий парафін і рідкий парафін.

Препарати також можуть бути одержані з ліпосомами, міцелами й мікросферами. Ліпосоми являють собою мікроскопічні везикули з ліпідною стінкою, що містить подвійний шар ліпідів, а також можуть бути використані в даному винаході як системи доставки лікарських засобів.

40 Звичайно ліпосомні препарати переважні для доставки малорозчинних або нерозчинних фармацевтичних агентів. Ліпосомні препарати для застосування в даному винаході включають катіонні (позитивно заряджені), аніонні (негативно заряджені) і нейтральні препарати.

Міцели, відомі в даній галузі, складаються з молекул поверхнево-активної речовини, упорядкованих таким чином, що їх полярні головні групи утворюють зовнішню сферичну оболонку, тоді як гідрофобні вуглеводні ланцюги, орієнтовані в напрямку до центра сфери, утворюють серцевину. Міцели утворюють водний розчин, що містить поверхнево-активну речовину в досить високій концентрації, що дозволяє міцелам формуватися природно. Препарати з міцелами можна використовувати в даному винаході, або вміщуючи їх у резервуар системи місцевої або трансдермальної доставки, або вводячи в препарат, що накладається на

50 поверхню тіла.

Подібним чином в описані в даному описі препарати й системи доставки лікарських засобів можна включати мікросфери. Подібно ліпосомам і міцелам мікросфери, по суті, інкапсулюють лікарський засіб або препарат, що містить лікарський засіб. Звичайно, хоча й необов'язково, мікросфери утворюються із синтетичних або природних біологічно сумісних полімерів, але

55 можуть також складатися із заряджених ліпідів, наприклад, фосфоліпідів. Одержання мікросфер добре відоме в даній галузі й описано у відповідних текстах і літературі.

Варто розуміти, що даний винахід також може бути практично здійснений із застосуванням інших додаткових способів терапії, таких, які наведені в даному описі вище або в наступному посиланні: (M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293). Відповідні додаткові

агенти можуть бути уведені в композицію або пов'язку разом із сполукою інгенолу, але можуть бути використані й окремо.

Композиції для ректального введення можуть мати форму супозиторіїв з придатною основою, що містить, наприклад, масло какао, гліцерин, желатин або поліетиленгліколь.

5 Композиції, придатні для вагінального введення, можуть мати форму песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пінок або спреїв, що містять на додаток до активного інгредієнта такі носії, які відомі як придатні в даній галузі.

10 Сполуки даного винаходу також можуть бути представлені в композиціях для ветеринарного застосування. Вони можуть бути одержані із застосуванням будь-яких придатних способів, відомих у даній галузі. Приклади таких композицій включають композиції, адаптовані для місцевого застосування, наприклад, креми, мазі, гелі, лосьйони й т.д., як описано вище.

Далі винахід буде описаний з посиланням на наступні приклади, які включені в даний опис із метою ілюстрації певних варіантів його здійснення, тобто, не повинні розглядатися як обмеження описаних вище загальних принципів.

15 Приклади

Приклад 1

Ефективність гелю для місцевого застосування інгенол-3-ангелату (PEP005) на моделі шкірних бородавок, викликаних вірусом папіломи жорсткошерстого американського кролика (CRPV) у новозеландських білих кроликів Hra(NZW)SPF.

20 Методи

Новозеландський білий кролик [Hra(NZW)SPF] був обраний як дослідна система тому, що: 1) даний біологічний вид сприйнятливий до трансфекції плазмідною ДНК CRPV, і 2) було продемонстровано, що в даного біологічного виду у відповідь на інокуляцію розвиваються шкірні бородавки (Christensen ND, Kreider JW. Animal models of papillomavirus infections. Ch 25. In: Zak O, Sande MA, editors. Handbook of animal models of infection. New York: Academic Press; 25 1999. р. 1039-47). Концентрації інокуляту (прищеплювального матеріалу) підбирали емпірично на основі опублікованої інформації з моделі CRPV з індукцією шкірних папілом (бородавок) у кроликів (Christensen ND. Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) model system to test antiviral and immunotherapeutic strategies. Antiviral chemistry & chemotherapy 2005;16(6):355-62). 30 Черезшкірний спосіб зараження вибирали тому, що даний спосіб був успішно застосований для того, щоб індукувати утворення шкірних папілом (бородавок) у кроликів після інокуляції ДНК CRPV.

Десять самок новозеландського білого кролика Hra:(NZW)SPF були випадковим чином розподілені на чотири групи дозування (по трьох тварин на групу в групах 1-3 і одна тварина в групі 4).

35 За чотири дні до інокуляції (4-й день) спину кроликів наголо вистригали над зоною, що охоплює всі вісім ділянок контакту, з використанням електричної машинки для стрижки волосся зі спеціально підібраним лезом. Після стрижки проводили хімічну депіляцію шкіри з використанням засобу Veet® (поставлено компанією Reckitt Benckiser Inc., Parsippany, NJ, USA). 40 Вистрижена зона (приблизно 10 див×20 див) простиралася від плечових до стегнових суглобів кожної тварини й мала ширину приблизно 10 див (поширюючись вентролатерально від дорсальної серединної лінії приблизно на 5 див у кожную сторону). При будь-яких проявах росту волосся в даній зоні в міру необхідності проводили ретельні повторні стрижки на протязі всього дослідження.

45 За три дні до інокуляції кроликам проводили анестезію ізофлураном/киснем і місця контакту в кожній тварини татуювали (пігментом Aims Black #242, AIMS Inc, Piscataway, NJ, USA, номер партії F0707A, строк придатності 30 червня 2008 р.) на кожній стороні кожного місця інокуляції. Кожне місце контакту ретельно скарифікували лезом скальпеля (#60), щоб створити ушкодження типу опікового садна від тертя для стимуляції росту бородавок після інокуляції. 50 Здійснювали постійний моніторинг стану кроликів, стежачи за регулярністю подиху й загальним комфортом у період анестезії й аж до повного виходу з наркозу.

Інокуляції були піддані вісім приблизно однакових по розмірах ділянок на спині тварин (А, В, С, D, E, F, G і Н: ділянки А і В розташовані ближче до плечей, ділянки С, D, E і F посередині, і ділянки G і Н ближче до хвоста). Інокуляцію всім десяти самкам кроликів проводили в 1-й день. 55 Тварині давали наркоз ізофлураном/киснем і черезшкірно вводили по одній дозі плазмідної ДНК CRPV у вісім незалежних ділянок шкіри на кожную тварина. Вірусні інокуляції проводили за допомогою дряпання шкіри, наносячи приблизно 16,7 мкл інокуляту на скарифіковану ділянку (приблизно 15 подряпин на ділянку) голкою калібру 25.

Після інокуляції кожную з восьми оброблених ділянок спостерігали на розвиток бородавок 60 один раз у тиждень протягом трьох тижнів. Щоденне спостереження за розвитком бородавок



починали на 4-й тиждень дослідження й продовжували до першого дня введення випробуваного лікарського засобу або плацебо. Починаючи з першого дня спостережень і аж до кінця дослідження записували довжину й ширину кожної шкірної бородавки.

- 5 Введення доз гелю для місцевого застосування PER005 або плацебо починали в 50-й день дослідження. За день до початку введення доз у кожного кролика вибирали чотири бородавки однакового розміру (місця лікування), причому 3 місця були призначені для введення гелю для місцевого застосування PER005, а 1 місце було використано для контролю (плацебо). Площа лікування в кожному місці введення доз визначали за останніми результатами вимірювання довжини й ширини кожної бородавки (мм<sup>2</sup>). Концентрації гелю для місцевого застосування PER005 0 (плацебо), 0,01, 0,1 або 0,25 % вводили в постійному обсязі 0,5 мкл/мм<sup>2</sup> (0, 0,05, 0,5 або 1,25 мкг/мм<sup>2</sup>). Зведені дані по режиму дозування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Дозова група	Доза (мкг/мм <sup>2</sup> )	Концентрація (%)	Обсяг накладення (мкл/мм <sup>2</sup> )	Число кроликів	Номера кроликів по розподілу
1	0/0,05	0/0,01*	0,5	3	7591-7593
2	0/0,5	0/0,1 <sup>a</sup>	0,5	3	7594-7596
3	0/1,25	0/0,25 <sup>a</sup>	0,5	3	7597-7599
4	0/0,05/0,5/1,25	0/0,01/0,1/0,25 <sup>b</sup>	0,5	1	323

a. Одне місце для плацебо й три місця на одну концентрацію випробуваного лікарського засобу.

b. Одне місце для плацебо й по одному із трьох місць на одну концентрацію випробуваного лікарського засобу.

- 15 У групах 1-3 одну концентрацію гелю для місцевого застосування PER005 використовували у двох місцях протягом трьох днів (з 50-го по 52-й), у третьому місці таку ж концентрацію гелю для місцевого застосування PER005 використовували протягом п'яти днів (з 50-го по 54-й). Гель плацебо використовували в окремому контрольному місці протягом п'яти днів (з 50-го по 54-й). У групі 4 кожну концентрацію гелю для місцевого застосування PER005 використовували в одному місці протягом п'яти днів (з 50-го по 54-й) в одного кролика. Гель плацебо
- 20 використовували в окремому контрольному місці протягом п'яти днів (з 50-го по 54-й). При кожному накладенні дози в кожному місці лікування гель рівномірно розподіляли по поверхні шкіри навколо основи бородавки за допомогою каліброваної піпетки.

- 25 Кожне із чотирьох місць введення доз лікарського засобу в кожного кролика щодня обстежували протягом усього періоду лікування (безпосередньо перед застосуванням кожної чергової дози), а також протягом двох тижнів по закінченню лікування. Потім обстеження проводили по понеділках, середам і п'ятницям. У кожному випадку вимірювали й записували довжину й ширину кожної бородавки.

- 30 Піддані лікуванню ділянки шкіри спостерігали щодня (безпосередньо перед накладенням кожної дози), обстежуючи їх на ознаки подразнення (еритема, набряк, струп) протягом усього періоду лікування, а також щонайменше чотирьох наступних тижнів. Подразнення шкіри оцінювали в балах за наступними критеріями:

Бальні оцінки еритеми/струпа	Ступінь
Відсутність еритеми <sup>a</sup>	0
Дуже легка еритема (ледь помітна)	1
Чітко виражена еритема	2
Еритема, виражена від середньої до важкого ступеня	3
Важка еритема (бурякова червоність) аж до утворення легкого струпа (розвиток ушкодження в глибину)	4

Бальні оцінки набряку	Ступінь
Відсутність набряку <sup>a</sup>	0
Дуже легкий набряк (ледь помітний)	1
Легкий набряк (краї зони чітко визначаються за рахунок чітко вираженого підняття)	2
Помірний набряк (краї підняті приблизно на 1 мм)	3
Важкий набряк (піднятий більш ніж на 1 мм і, що поширюється за межі ділянок шкірного тесту)	4

Площу поверхні кожної бородавки, відібраної для лікування, обчислювали як площу стандартного еліпса (довжина×ширина×π) на основі щоденних вимірювань, початих за тиждень до лікування й тривавших весь період лікування. Для кожної окремої бородавки обчислювали щотижневий середній показник площі. Починаючи з першого тижня по закінченню лікування для кожної бородавки в кожного кролика в кожній групі дозування при лікуванні гелем для місцевого застосування PER005 або плацебо обчислювали процентну зміну площі в порівнянні із середнім показником до початку лікування.

Відповідні композиції гелю PER005 у дозі 0,25 % (мас./мас.), 0,10 % (мас./мас.), 0,01 % (мас./мас.) і гелю плацебо представлені нижче в таблиці 2:

Таблиця 2

Рецептурні склади гелю

	0,25 %	0,10 %	0,01 %	Плацебо
PER005	0,25	0,10	0,01	-
Бензиловий спирт	0,90	0,90	0,90	0,90
Цитратний буфер, pH 2,75	67,35	67,50	67,59	67,60
Ізопропіловий спирт	30,00	30,00	30,00	30,00
Гідроксietилцелюлоза (класу НХ)	1,50	1,50	1,50	1,50
Разом	100	100	100	100

#### Результати

У кожній групі дві із чотирьох обраних бородавок у кожного кролика щодня обробляли гелем для місцевого застосування PER005 протягом 3 днів (3D), одну бородавку обробляли 5 днів підряд (5D), і четверту бородавку, що служила контролем, 5 днів підряд обробляли гелем плацебо. Результати відображені нижче: текстові таблиці описують щотижневу середню процентну зміну (±стандартне відхилення) площі поверхні бородавок у результаті лікування в порівнянні з початковою площею поверхні (за тиждень до початку лікування) у кожного кролика.

Гель PER005 0,01 %

Кролик 7591

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки В і Е

: 5D (дні 50-54) ділянка А, ділянка F (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, жодних шкірних реакцій не спостерігалось.

На всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005, спостерігалася еритема 1 ступеня з 52-го по 54-й день.

Середня процентна зміна розміру бородавки в ділянці А (5D) протягом тижня введення дози була трохи менша в порівнянні з бородавкою, обробленою плацебо (ділянка F). В інший період оцінки для даної бородавки була виявлена тенденція до вповільнення росту (середній процентний показник змін) у порівнянні з бородавкою, обробленою плацебо, і з бородавками, обробленими іншими дозами гелю для місцевого застосування PER005. Результати відображені в таблиці 3, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 3

Дні*	Кролик 7591 (група I, 0,01 %)			
	Ділянка F (5D) плацебо	Ділянка В (3D)	Ділянка Е (3D)	Ділянка А (5D)
51-57	0,3±15,1	36,1±47,2	12,0±11,7	-1,7±19,0
58-64	27,9±28,0	86,0±99,7	17,9±12,6	24,9±16,5
66-72	86,0±13,4	128,4±48,3	69,9±41,1	49,2±9,1
74-81	309,4±122,7	337,7±98,8	350,0±131,9	125,7±61,0
84-95	286,7±76,1	713,6±221,5	328,4±52,0	133,8±48,1

\*Число днів після вірусної інюкації

Кролик 7592

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки Е і F

: 5D (дні 50-54) ділянка G, ділянка А (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, жодних шкірних реакцій не спостерігалось.

Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005, демонстрували еритему й набряк 1 ступеня з 51-го по 57-й день.

- 5 Середня процентна зміна розміру бородавки в ділянці G (5D) протягом тижня введення дози була трохи менша в порівнянні з бородавкою, обробленою плацебо (ділянка A). Результати відображені в таблиці 4, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 4

Кролик 7592 (група I, 0,01 %)				
Дні*	Ділянка A (5D) плацебо	Ділянка E (3D)	Ділянка F (3D)	Ділянка G (5D)
51-57	14,9±11,7	14,4±6,8	10,5±27,7	2,5±5,94
58-64	-2,6±11,6	46,9±10,2	18,8±10,7	18,0±10,4
66-72	38,0±4,4	95,6±17,3	48,3±0,7	67,6±10,8
74-81	43,8±13,0	134,9±15,4	74,2±28,0	92,6±6,7
84-95	98,4±26,8	120,8±13,7	103,6±36,5	104,8±21,3

\* Число днів після вірусної інокуляції

10

Кролик 7593

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки A і D

: 5D (дні 50-54) ділянка F, ділянка E (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, жодних шкірних реакцій не спостерігалось.

- 15 Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005 демонстрували еритему й набряк 1 ступеня з 51-го по 57-й день. На ділянці D бальна оцінка еритеми підвищилася до 2 ступеня в дні з 52-го по 54-й, а також 56 і 57.

- 20 Середня процентна зміна розміру бородавок на ділянках D і A (5D) протягом тижня введення дози була трохи менша в порівнянні з бородавкою, обробленою плацебо (ділянка E). На ділянці D ріст бородавки сповільнився (по середньому процентному показнику зміни) через тиждень після початку лікування. Результати відображені в таблиці 5, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 5

Кролик 7593 (група I, 0,01 %)				
Дні*	Ділянка E (5D) плацебо	Ділянка D (3D)	Ділянка F (3D)	Ділянка A (5D)
51-57	31,4±29,2	-0,7±7,4	33,0±32,4	11,5±24,4
58-64	83,6±14,5	13,2±11,5	69,3±28,1	76,4±22,3
66-72	128,9±11,4	94,5±47,0	169,0±55,2	214,0±52,5
74-81	190,2±50,4	190,0±55,5	275,9±87,3	354,4±125,4
84-95	328,5±106,3	206,3±52,7	291,6±35,3	627,2±119,6

\* Число днів після вірусної інокуляції

25 Гель PER005 0,1 %

Кролик 7594

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки A і C

: 5D (дні 50-54) ділянка E, ділянка B (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, жодних шкірних реакцій не спостерігалось.

- 30 Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005, на першому тижні дослідження демонстрували еритему й набряк 1 ступеня. У ділянці A, а також на ділянці C еритема збільшилася до 2 ступеня в 53-й і 54-й дні. Через два тижні після початку лікування (з 65-го по 67-й день) на ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005, спостерігалось лущення шкіри 1 або 2 ступеня.

Середня процентна зміна розміру бородавок на ділянках A і E (5D) протягом тижня після введення дози була трохи менша в порівнянні з бородавкою, обробленою плацебо. Результати

відображені в таблиці 6, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 6

Кролик 7594 (група II, 0,1 %)				
Дні*	Ділянка В (5D) плацебо	Ділянка А (3D)	Ділянка С (3D)	Ділянка Е (5D)
51-57	15,5±9,9	5,4±10,9	14,2±11,7	17,0±19,4
58-64	36,3±4,3	-9,3±19,4	28,3±10,9	-1,0±34,1
66-72	39,2±33,3	59,7±43,9	64,6±26,0	53,8±51,2
74-81	40,0±11,9	102,3±67,2	129,2±46,0	77,0±39,0

\* Число днів після вірусної інокуляції

5 Кролик 7595

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки F і G

: 5D (дні 50-54) ділянка H, ділянка D (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, спостерігалось лущення шкіри (1 ступеня) з 69-го по 74-й дні дослідження.

10 Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005 демонстрували еритему 1 ступеня в перші два-три дні лікування, і в інші дні тижня лікування й/або наступного тижня (по закінченню лікування) спостерігалась еритема 2 ступеня. Протягом 3-го тижня після лікування важкість еритеми зменшилась до 1 ступеня. У всіх трьох місцях, оброблених гелем для місцевого застосування PER005, на першому тижні лікування також спостерігався набряк 1 ступеня, і в ділянці H (5D) такий набряк зберігалась до 58-дня дослідження. На ділянці G (3D) 15 початковий набряк 1 ступеня збільшився до 3 ступеня в 54-й день дослідження, і потім він зменшився до 1 ступеня й зберігався до 58-го дня дослідження. Лущення (1 або 2 ступеня) спостерігалось в ділянках G і H через два тижні після закінчення лікування (як правило, від 65-го до 74-го дня дослідження).

20 Середній процентний показник зміни розміру бородавки на ділянці G був зменшений у порівнянні із групою плацебо протягом тижня лікування й наступного за ним тижня. Середній процентний показник зміни розміру бородавки на ділянці H був знижений протягом тижня застосування лікарського засобу. Результати відображені в таблиці 7, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 7

Кролик 7595 (група II, 0,1 %)				
Дні*	Ділянка D (5D) плацебо	Ділянка F (3D)	Ділянка G (3D)	Ділянка H (5D)
51-57	-1,1±10,3	10,6±11,6	-16,6±8,0	-14,5±28,7'
58-64	15,4±11,8	55,3±42,5	-22,1±10,2	12,6±25,0
66-72	43,4±11,1	203,5±40,2	47,9±35,9	132,0±53,9
74-81	69,9±34,3	327,5±106,9	123,9±67,7	271,0±91,9
84-95	161,5±20,9	340,0±82,3	179,9±26,2	355,8±28,9

\* Число днів після вірусної інокуляції

25 Кролик 7596

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки B і F

: 5D (дні 50-54) ділянка C, ділянка D (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, спостерігалась еритема 1 ступеня з 50-го по 52-й день дослідження й набряк 1 ступеня з 69-го по 74-й день дослідження.

30 Еритема 1 ступеня спостерігалась на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005, протягом трьох перших днів застосування препарату, і її важкість зростає до 2 ступеня в 53-й і 54-й день дослідження. Еритема 1 ступеня спостерігалась й зберігалась до 82-го дня дослідження на ділянці B (3D), причому в період від 64-го до 72-го дня дослідження важкість еритеми зростала до 2 ступеня. Набряк 1 ступеня спостерігався на всіх ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування, починаючи з 52-го або 53-го дня до 82-го дня дослідження, і набряк 2 ступеня на ділянці B був відзначений в 69-й день дослідження. Лущення 35 1 ступеня спостерігалось на всіх ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування

PER005 через тиждень після закінчення лікування. На додаток до цього, на ділянці С (5D) в 59 - й день дослідження спостерігалася утворення струпа після зникнення бородавки.

Бородавка, оброблена плацебо, зникла (спонтанно відділилася) в 53-й день дослідження після застосування трьох доз препарату. Бородавки на ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005 протягом трьох днів (ділянки В і F) і 5 днів (ділянка С), відділилися в 60-й, 64-й і 59-й день, відповідно. Особливо слід зазначити, що початковий розмір даних бородавок був меншим в порівнянні з бородавками в інших кроликів за винятком кролика 323. Вихідні площі поверхні бородавок, обчислені як стандартний еліпс, становили 6,3, 84,8, 75,5 і 25,1 мм<sup>2</sup> для ділянок D (плацебо), В, F і С, відповідно. Результати відображені в таблиці 8, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 8

Кролик 7596 (група II, 0,1 %)				
Дні*	Ділянка D (5D) плацебо	Ділянка В (3D)	Ділянка F (3D)	Ділянка С (5D)
51-57	-25,0±35,6	7,9±31,2	-9,1±16,8	49,9±47,8
58-64	Lost	-48,1±10,5	-32,0±39,6	0,0±0,0
66-72	N/A	Відділилася	Відділилася	Відділилася

\* Число днів після вірусної інокуляції

Середня зміна розміру бородавок у порівнянні з тижнем перед початком лікування при їх лікуванні препаратом PER005 0,1 % протягом 3 і 5 днів або при обробці плацебо у зведеному вигляді показана в таблиці 9. Дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 9

Середня процентна зміна площі бородавок при їх обробці  
плацебо або лікуванні препаратом PER005 0,1 % протягом 3 днів і 5 днів

Дні	Плацебо	3-й день	5-й день
51-57	8,1	2,1	17,5
56-64	25,8	-4,7	3,9

Гель PER005 0,25 %

Кролик 7597

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки Е і F

: 5D (дні 50-54) ділянка С, ділянка G (плацебо)

Лущення 1 ступеня або 2 ступеня спостерігалася на ділянці, обробленій плацебо з 61-го по 73-й день дослідження, крім того спостерігалися еритема 2 ступеня (з 52-го по 54-й і з 56-го по 58-й день дослідження), еритема 1 ступеня (з 59-го по 65-й день дослідження) і набряк 2 ступеня (з 52-го по 54-й день дослідження).

У перший день введення дози лікарського засобу (50-й день дослідження) еритема 1 ступеня була відзначена після контакту з лікарським засобом на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005. Еритема 2 ступеня спостерігалася на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування на першому тижні застосування лікарського засобу [з 51-го по 54-й і з 56-го по 57-й день дослідження (тільки ділянка С)]. На ділянці F (3D), еритематозна реакція 2 ступеня зберігалася з 58-го по 62-й день дослідження, тоді як на всіх інших ділянках, включаючи плацебо, як правило, спостерігалася еритема 1 ступеня. Набряк 1 ступеня був відзначений на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005, у перший і/або в другий день застосування лікарського засобу. Набряк 2 ступеня спостерігався на ділянці Е (3D), і набряк 3 ступеня на ділянках F (3D) і С (5D) в інший період застосування лікарського засобу. Лущення 1 або 2 ступеня спостерігалася на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005 у проміжку часу між одним й двома тижнями по закінченню лікування (звичайно з 61-го по 73-й день дослідження).

Середня процентна зміна розмірів бородавок на ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування PER005 звичайно була знижена в порівнянні з ділянкою, обробленою плацебо, протягом тижня застосування лікарського засобу, а також трьох тижнів по закінченню лікування.

Результати відображені в таблиці 10, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 10

Кролик 7598 (група III, 0,25 %)

Дні*	Ділянка G (5D) плацебо	Ділянка E (3D)	Ділянка F (3D)	Ділянка C (5D)
51-57	27,6±42,7	-3,9±9,9	-27,6±13,7	-21,5±11,9
58-64	25,3±31,1	-11,1±33,8	-5,2±43,9	-19,9±29,8
66-72	175,5±57,6	123,7±20,7	136,6±41,1	110,0±48,6
74-81	434,3±203,7	281,6±113,7	252,2±93,5	175,5±62,9
84-95	Злиття з E	786,3±315,8	311,6±38,4	249,9±22,4

\* Число днів після вірусної інюкації

Кролик 7598

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки E і H

: 5D (дні 50-54) ділянка C, ділянка G (плацебо)

5

На ділянці, обробленій плацебо, в 64-й і 65-й дні дослідження спостерігалася еритема 1 ступеня.

Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005, реагували еритемою 1 або 2 ступеня протягом тижня застосування лікарського засобу й наступного тижня після закінчення лікування [58-й і 59-й дні, а також з 60-го по 62-й день дослідження (тільки ділянка C)]. Набряк 2 або 3 ступеня також спостерігався на 53-й і/або 54-й день дослідження з наступним зниженням ступеня набряку (до 1 або 2) і збереженням таких явищ до 59-го дня дослідження на ділянці C (5D).

Середня процентна зміна розмірів бородавок, у групах, що одержували лікування гелем для місцевого застосування PER005, була збільшена в порівнянні із групою плацебо на всій протязі дослідження. Результати відображені в таблиці 11, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

Таблиця 11

Кролик 7598 (група III, 0,25 %)				
Дні*	Ділянка G (5D) плацебо	Ділянка E (3D)	Ділянка H (3D)	Ділянка C (5D)
51-57	-23,7±13,2	-21,7±23,4	18,4±31,2	13,1±16,5
58-64	-15,5±4,5	0,1±32,1	115,9±110,3	92,1±47,3
66-72	5,9±18,5	152,9±83,5	503,4±153,2	274,0±107,8
74-81	28,6±41,2	295,4±124,8	848,6±292,5	379,7±100,6
84-95	95,8±48,7	748,6±180,3	1718,1±292,4	577,9±105,0

\* Число днів після вірусної інюкації

20

Кролик 7599

Лікування: 3D (дні 50-52) ділянки D і E

: 5D (дні 50-54) ділянка H, ділянка B (плацебо)

На ділянці, обробленій плацебо, жодних шкірних реакцій не спостерігалася.

Всі три ділянки, оброблені гелем для місцевого застосування PER005, демонстрували еритему 1 або 2 ступеня протягом тижня застосування лікарського засобу й набряк 1 або 2 ступеня з 52-го по 54-й день дослідження. На бородавці на ділянці D (3D) також спостерігалася лущення 2 ступеня з 69-го по 73-й день дослідження. Результати відображені в таблиці 12, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

25

Таблиця 12

Кролик 7599 (група III, 0,25 %)				
Дні*	Ділянка B (5D) плацебо	Ділянка D (3D)	Ділянка E (3D)	Ділянка H (5D)

Продовження таблиці 12

51-57	32,9±29,7	3,6±57,6	8,2±57,7	60,0±36,2
58-64	35,6±27,6	2,0±26,4	64,3±116,5	140,8±86,0
66-72	-6,3±51,9	69,8±15,0	410,5±125,2	432,4±42,9
74-81	32,5±60,5	171,3±77,5	660,1±229,2	673,2±149,7
84-95	113,1±48,4	355,1±47,7	779,0±254,5	837,9±76,4

\* Число днів після вірусної інокуляції

Гель РЕР0005 0,05, 0,1 і 0,25 %

4.5.1. Кролик 323

Лікування: 5 днів на всіх ділянках (дні 50-54)

: плацебо - ділянка G, 0,01 % - ділянка B, 0,1 % - ділянка F, 0,25 % - ділянка H

5

На ділянці, обробленій плацебо, на 63-й день дослідження спостерігалася еритема 1 ступеня.

Еритема 2 ступеня була відзначена на всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування РЕР005 протягом тижня застосування лікарського засобу. Еритема 1 ступеня спостерігалася на ділянках F і H (0,1 % і 0,25 %, відповідно) на 51-й день дослідження й протягом тижня по закінченню лікування, і на ділянці B (0,01 %) в 69-й і 73-й день дослідження. На всіх трьох ділянках, оброблених гелем для місцевого застосування РЕР005, також спостерігався набряк 1 ступеня на 52-й день і з 56-го по 58-й день дослідження й набряк 2 ступеня з 53-го по 54-й день дослідження. Результати відображені в таблиці 13, де дані представлені у вигляді процентної зміни площі бородавки в порівнянні з 50-м днем.

15

Таблиця 13

Дні*	Кролик 323			
	Ділянка G (5D) плацебо	Ділянка B (3D) 0,01 %	Ділянка F (3D) 0,1 %	Ділянка H (5D) 0,25 %
51-57	-38,1±23,0	-42,9±23,5	9,5±51,1	128,6±90,6
58-64	73,8±93,7	117,9±92,0	557,1±493,6	864,3±736,4
66-72	333,3±91,3	450,0±52,3	1864,4±230,2	2955,0±491,9
74-81	691,7±453,9	1071,9±533,2	3233,3±1986,8	4906,3±1197,1
84-95	1358,3±165,6	1803,1±158,7	5494,4±754,3	7133,3±378,0

\* Число днів після вірусної інокуляції

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування неракових шкірних ушкоджень у суб'єкта, де вказані ушкодження викликані вірусом, який включає введення вказаному суб'єктові виділеного, або повністю або частково синтезованого інгенол-3-ангелату або його фармацевтично прийнятної солі.
2. Спосіб за п. 1, де вірус являє собою вірус папіломи людини.
3. Спосіб за п. 2, де вірус вибирають із HPV 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 41, 46, 47, 49, 50, 57, 63 і 65.
4. Спосіб за п. 2, де вірус вибирають із HPV 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 і 54.
5. Спосіб за п. 2, де ушкодження вибирають із групи, що складається зі звичайних бородавок, рівних або плоских бородавок, бородавок типу тугтесіа, підошовних бородавок, бородавок типу туберкульозних горбків, мозаїчних бородавок і ниткоподібних бородавок.
6. Спосіб за п. 2, де ушкодження являє собою генітальну бородавку.
7. Спосіб за п. 1, де вірус являє собою нелюдський вірус папіломи.
8. Спосіб за п. 7, де вірус являє собою коров'ячий, кінський, собачий, котячий, кролячий, оленячий або пташиний вірус папіломи.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, де сполуку інгенолу наносять місцево на ушкодження.
10. Спосіб за п. 9, де сполуку інгенолу виділяють із біологічного виду сімейства Euphorbiaceae.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, де сполуку інгенолу вводять у вигляді фармацевтичної композиції з одним або більше фармацевтично прийнятними ад'ювантами.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де сполуку інгенолу вводять у гель на основі ізопропілового спирту або в крем на основі макроцетилового ефіру.

13. Спосіб за п. 1, де суб'єктом є людина.

14. Спосіб за п. 13, де ушкодження локалізоване на обличчі, кистях рук, стопах, колінах або ліктях.

15. Спосіб за п. 13, де ушкодження локалізоване в зоні геніталій або ануса.

5 16. Спосіб за п. 1, де суб'єкта вибирають із приматів, корів, коней, овець, свиней, кіз, собак, кішок, кроликів, морських свинок і диких тварин, що утримуються в неволі.

17. Спосіб лікування неракових шкірних ушкоджень у суб'єкта, де вказані ушкодження викликані вірусом, що включає введення вказаному суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить інгенол-3-ангелат разом з одним або більше фармацевтично прийнятними ад'ювантами.

10

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601