



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 152 261 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E011570	(73) Patendiomanik:
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 152 261 B1	LEO LABORATORIES LIMITED 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 2, IE
(30) Prioriteediandmed: 30.04.2007 AU 2007902266 P	(72) Leiutise autorid:
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 30.04.2008	OGBOURNE, Steven, Martin 24 Retreat Court, Bunya, Queensland 4055, AU
(96) Euroopa patendi- taotluse number: 08733422.3	SUHRBIER, Andreas 185 Mailmans Track, Bunya, Queensland 4067, AU
(97) Euroopa patendi väljaand- misest teatamise kuupäev: 09.12.2015	AYLWARD, James, Harrison 14 Marston Avenue, Indooroopilly, QLD 4068, AU
(97) Euroopa patendi number: EP 2 152 261	(74) Patendivolinik:
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 01.03.2016	Alla Hämmalov INTELS Patendibüroo OÜ Magasini 12, 51005 Tartu, EE
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.04.2016	

(54) Viiruste esile kutsutud kahjustuste ravi

VIIRUSTE ESILE KUTSUTUD KAHJUSTUSTE RAVI

LEIUTUSVALDKOND

5 [0001] Käesolev leiutis käsitleb viirusega nakatatud rakke sisaldavate nahapinna kahjustuste ravi, aga ka koostisi selliste kahjustuste ravimiseks. Spetsiifilisemalt käsitleb leiutis ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamist papilloomviirustega (näiteks imetajate papilloomviirusega, eriti inimese papilloomviirusega) nakatumisest põhjustatud kahjustuste ravimiseks.

10

LEIUTISE TAUST

[0002] Käesoleva spetsifikatsiooni viide mistahes eelnevale publikatsioonile (või sellest tuletatud informatsioonile) või mistahes teadaolevale asjaolule ei ole kinnitus ega mõõndus ega mingis vormis ettepanek, et see eelnev publikatsioon (või sellest tuletatud informatsioon) või teadaolev asjaolu on antud spetsifikatsiooniga seotud ettevõtlusvaldkonnas üldine teadmine.

[0003] Tüükad on piiritletud, papillaarse pinnaga nahapinna või limaskestastahandid või kahjustused. Nad võivad olla ümarad, lamedad, pehmed, kõvad, teravad või filiformsed. Nad esinevad väga sageli ja enamik inimesi on neid ühes või teises elustaadiumis kogenud. Neid põhjustab epiteelrakkude (naha või kehaõõnsuste kattekihi välimiste rakkude) nakatumine papilloomviirusega, inimeste puhul inimese papilloomviirusega (HPV). Viirus paljuneb täielikult diferentseerunud epiteelis ja avaldub kliiniliselt paapulite või naastudena. Kahjustuda võivad kõik epiteelpinnad. Nakatumine toimub kokkupuutel nakatunud inimesega või nakatunud inimese poolt puudutatud esemega. Sageli toimub nakatumine tualettruumides ja ujumisbasseinides. Nakatunud isik võib nakkust levitada keha nakatumata piirkondadesse, kui ta pärast esinevate tüügaste kratsimist või hõõrumist puudutab teisi naha- või limaskestastahandid (autoinokulatsioon). Viirus siseneb nahka või limaskestadesse kriimustuste, marrastuste või muude pinnakahjustuste kaudu. Nahas paljuneb viirus peamiselt epidermise

5 ülemiste kihtide diferentseerunud rakkudes. Pärast mitmekuist, harvemini isegi pärast mitmeaastast peiteperioodi ilmuvad kahjustunud alale tillukesed kõbrud. Nahas on tegemist hüperkeratootiliste kolletega. Kõbrud kasvavad aeglaselt ja kõige tavalisemal juhul tekivad hallikad ebatasased ümarad struktuurid, ehkki esineb ka teisi kuju- ja värvivariante.

[0004] Tüükad võivad ilmuda mitmesugustesse kehapiirkondadesse, kõige tavalisemalt nahale, genitaalidele ja suhu. Nende kliiniline avaldumine sõltub mõnel määral viiruse tüübist ja anatoomilisest asukohast. Inimeste harilikud tüükad (*verruca vulgaris*) on hüperkeratootilised eksofüütsed kumerad paapulid või sõlmed, mis kõige tavalisemalt asuvad sõrmedel, kätel, põlvedel, küünarnukkidel või muudes traumakohtades. Nende pind on üldjuhul kare ja tavaliselt lõhenenud või ketendav. Harvemini võib nende struktuur olla keerulisem, harunev või lillkapsale sarnanev. Lähedalasuvad paapulid mõnikord laatuvad. Lamedad tüükad (tuntud ka kui noorukiea tüükad; *verruca plana juvenilis*) on minimaalselt ketendavad ja ainult veidi esiletõusvad (üldjuhul 2-4 mm läbimõõduga) lamedad paapulid. Lamedad tüükad on harilikest tüügastest siledamad ja vähem esilekerkivad. Neid kaldub olema palju ja rohkesti, moodustades mõnikord laatanud kollete suuri rühmi. Sügavad jalataldade tüükad (*myrmecia*) on suured ja sügavaleulatuvad. Nad on teistest tüükavariantidest põletikulisemad ja valulikumad. Nende pind on üldjuhul ümar ja kuplikujuline. Nad esinevad peamiselt jalataldadel, peopesadel, küünte ümber või all, harvem näol või mujal. Histoloogiliselt iseloomustab sügavaid jalataldade tüükaid eosinofiilsete inklusioonide rohkus. Jalataldade tüükad (*verruca plantaris*) võivad olla valulikud, kuna nende paksenenud sissepoole kasvavad paapulid on sügavale tungivate kaldus külgedega ja keskelt lohkus. Arvukad talle all laatanud tüükad moodustavad mosaiiktüügastena tuntud plaadisarnase mustrit. Filiformsed tüükad esinevad kõige sagedamini näol. Neile on iseloomulikud kiiresti kasvavad sulgjad moodustised. Küüneümbruse tüükad esinevad küünte servade juures ja võivad põhjustada küünemaatriksi kahjustusest tingitud küüne kõhetumist ja küünelooži tüügastest põhjustatud küüne irdumist. Lihunikutüükad meenutavad üldiselt harilikke tüükaid, kuid nad kalduvad moodustama rohkem keeruliselt harunenud ja

lillkapsasarnaseid struktuure. Eriti tavalised on nad sõrmeküünte ümbruses. Anogeenitaalsed tüükad (venerilised tüükad ehk teravad kondüloomid) esinevad perineumis, suguelunditel või suguteedes. Suguteede tüükad kujutavad naistele tõsist terviseriski: neid seostatakse emakakaela lamerakuliste ja adenokartsinoomidega.

5 Suutüükad on suu limaskestal esinevad väikesed roosad või valged paapulid. (*M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293*).

[0005] Iseloomustatud on üle 80 HPV tüübi, paljudest teistest on teavitatud. Käte ja jalgade kõige tavalisemat nakkust (*verruca vulgaris*) põhjustavad tavaliselt tüübid 1, 2, 3, 4, 7, 26, 27, 29 ja 57. Lamedad tüükad eristuvad harilikest tüügastest, neid 10 põhjustavad üldiselt tüübid 3, 10, 28, võimalik, et 41. Jalataldade tüükaid seostatakse üldiselt tüüpidega 1, 2 ja 4. Sügavaid jalataldade tüükaid (*myrmecia*) põhjustab peamiselt tüüp 1, harvem tüübid 2, 3, 4, 27, 29 ja 57. Tüüpe 6 ja 11 seostatakse väikese riskiga anogeenitaalsete tüügastega ja tüüpe 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58, 59 ja 66 tavaliselt emakakaela lamerakuliste ja adenokartsinoomidega.

15 [0006] Papilloomviirusnakkusest tekkinud tüükad ei piirdu inimesega. Veise papilloomviirus (BPV) on kariloomadel sageli esinev viirusterühm, mis põhjustab naha ja seedetrakti, aga ka nisade ja udarate tüükaid. BPV-1, 2 ja 5 poolt põhjustatud tüükad on üldjuhul sõlmekujulised, BPV-3, 4 ja 6 poolt põhjustatud tüükad on üldiselt 20 lillkapsakujulised ja esinevad kõige tavalisemalt pea, kaela ja õlgade piirkonnas. Ehkki üldiselt kahjutud, muudavad nad näituseloomad inetuks. Suured tüükad võivad veritseda ja põhjustada sekundaarseid infektsioone. Nisade suured tüükad võivad põhjustada mastiiti ja segada imetamist ja lüpsmist. Tavaline on loomadevaheline ülekandumine näiteks tarade või päitsete kaudu. Laktatsioonil olevate lehmade nisade tüükad kanduvad marrastuste kaudu kergesti vasikatele. Samaselt põhjustab hobuse 25 papilloomviirus (EPV) tavaliselt koonu, huulte, sõõrmete, silmade ja vahetevahel jalgade alaosa lillkapsakujulisi vohandeid. Ristnakatamine toimub kergesti tarade, päitsete ja söödaämbrate kaudu. Nakatumine koerte suu papilloomviirusega (COPV) põhjustab lillkapsakujulisi vohandeid noorloomade huultel ja koonul, mis harvadel juhtudel muutuvad pahaloomuliseks. Võivad tekkida ka sekundaarsed bakter-

infektsioonid. Papilloomviirusnakkusest tekkinud tüükaid on täheldatud ka paljudel teistel loomadel.

[0007] Kaasajal pole papilloomviirusnakkus ravitav, ravi on suunatud nähtude leevendamisele või kõrvaldamisele. Muidu tervete inimeste või loomade mittegenitaalsed tüükad on üldiselt kahjutud ja kaovad tänu loomulikule immuunsusele iseeneslikult (kuude või aastate jooksul). Vaatamata sellele peavad mõned viiruslikud tüükad vastu aastaid ja võivad olla edasiste nakatumiste allikaks. Lisaks võivad mittegenitaalsed tüükad üldisele kahjutusele vaatamata olla asukoha tõttu kosmeetiliselt soovimatud (eriti näol või kätel esinemise korral) või valulikud (nt jalataldade all ja küünede lähedal). Genitaalsed tüükad aga kanduvad üle sugulisel teel ja ravita jätmisel põhjustavad naistel emakakaelavähki. Loomadel võivad nad segada lüpsmist, sigimist, söömist, rakmestamist jt tegevusi.

[0008] Kaasajal on tüügaste raviprotseduurid muutlikud ja sõltuvad paljudest teguritest, muuhulgas tüügaste suurusest, arvust ja iseloomust, anatoomilisest asukohast ja patsiendi terviseseisundist ja vanusest. Ravimeetoditeks on katmine toruteibiga, kirurgiline lõikamine või kauteriseerimine, krüoteraapia, kemoteraapia (nt kantaridiini, salitsüülhappe, glutaaraldehüüdi, formaldehüüdi, sipelghappe või hõbenitraadi paikne manustamine) ja immunoteraapia (*M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293 and Gibbs, S. and Harvey, I., Topical Treatments for cutaneous warts (Review), The Cochrane Library, 2006, Issue 3*). Siiski ei toimi ükski ravimeetod kõigi patsientide puhul.

[0009] Ingenool-3-angelaat (PEP005, ingenoolmebutaat) on ingenoolide ainerühma diterpeenester, mida saadakse piimalille (*Euphorbia*) mitmesugustest liikidest, eriti aedpiimalildest (*Euphorbia peplus*), mille mahla on rahvameditsiinis kasutatud nahahaiguste, muuhulgas tüügaste, aktiinkeratoosi ja teatud vähkkasvajate raviks [*P. Hampson et. al., Drugs of the Future, (2005), 30 (10), 1003-1005*] Ingenool-3-angelaat on proteiinkinaas C aktivaator, mis võeti kasutusele aktiinkeratoosi raviks. Ühend on

läbimas ka II faasi uuringut mittemelanoomse nahavähi raviks [Ogbourne, S. M.; *Anti-cancer Drugs*, (2007), 18, 357-62].

LEIUTISE KOKKUVÕTE

- 5 [0010] Võttes arvesse tüügaste sagedat esinemist ja nendest tingitud võimalikke terviseriske ning negatiivset kosmeetilist mõju, esineb vajadus tüügaste uute ravimeetodite järele. Käesolev leiutis põhineb avastusel, et ingenool-3-angelaat suudab vähendada, aeglustada, taandada või kõrvaldada papilloomviirusnakkuse põhjustatud nahapinna kahjustusi või paapuleid.
- 10 [0011] Esimeses aspektis pakub käesolev leiutisvälja ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamist subjekti nahapinna kahjustuse raviks, kusjuures nimetatud kahjustuse on põhjustanud papilloomviirus.
- [0012] Viirus võib olla imetaja papilloomviirus. Viirus võib olla HPV või mitte-HPV. Subjekt võib olla inimene või mitteinimene (nt mitteinimesest imetaja).
- 15 [0013] Leiutise teatud teostustes on viiruseks HPV. Selle edasistes teostustes on subjektiks inimene.
- [0014] Edasistes teostustes valitakse viirus mittegenitaalseid kahjustusi põhjustavate viiruste seast, milleks on muuhulgas 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 ja 65.
- 20 [0015] Teistes teostustes valitakse viirus genitaalseid kahjustusi põhjustavate viiruste seast, kaasa arvatud HPV-6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 ja 54.
- [0016] Leiutisega kaetud kahjustuste seas on muuhulgas harilikud tüükad (*verruca vulgaris*), lamedad tüükad, sügavad jalataldade tüükad (*myrmecia*), jalataldade tüükad, lihunikutüükad, mosaiiktüükad, filiformsed tüükad.
- 25 [0017] Leiutise teistes teostustes on viiruseks mitteinimesest imetaja papilloomviirus, näiteks BPV, EPV, CRPV või COPV.

[0018] Edasistes aspektides pakub leiutis välja ka ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamist viiruse põhjustatud nahapinna kahjustuste raviks ja ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetav soola kasutamist sellise medikamendi valmistamiseks, aga ka koos farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga ingenoolühendeid sisaldavate koostiste ja toimeainete valmistamiseks.

LEIUTISE ÜKSIKASJALINE KIRJELDUS

[0019] Ainsuse vormid hõlmavad ka mitmust, kui kontekstist ei nähtu selgelt teisiti. Nii näiteks tähendab „angeloüülasendatud ingenaan“ või „ingenoolangelaat“ vastavalt vajadusele nii üksikut ühendit kui ka kaht või rohkemat ühendit.

[0020] Kui kontekst ei nõua teisiti, kasutatakse kogu käesolevas spetsifikatsioonis sõna "sisaldama" või selle variatsioone (nt "sisaldab" või "sisaldav") tähenduses, mis eeldab nimetatud entiteedi või tegevuse või entiteetide rühma või tegevuste rühma kaasaarvamist, kuid mitte ühegi teise entiteedi ega tegevuse ega entiteetide või tegevuste rühma väljaarvamist.

[0021] Siinkohal kasutatuna tähendab „nahapind“ naha või kehaõõnsuste epiteelrakkude kihti. Seega hõlmab nahapinna kahjustus naha väliskihi (epidermise) kahjustusi, aga ka nt kehaõõnsuste (suu ja suguteede) limaskestade ning perineumi ja genitaalide kahjustusi.

[0022] Mõned käesoleva leiutise teatud teostused käsitlevad muuhulgas kahjustusi, mida põhjustavad HPV tüübid 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 ja 65.

[0023] Mitteinimese papilloomviiruste (nt koera, veise, hobuse, kassi, hirve, küüliku ja linnu papilloomviiruste) põhjustatud kahjustusi vaadeldakse teistes leiutise teostustes.

[0024] Näiteid käesolevas leiutises käsitlevatest nahapinna kahjustustest ja nendega tavaliselt seotud HPV tüüpidest on esitatud allolevas tabelis 1. Siiski tuleb eeldada, et üks viirusetüüp võib põhjustada erinevaid kahjustusi või tüükaid, ja et mingit kahjustust või tüügast võib tekitada rohkem kui üks HPV tüüp.

5 Tabel 1: Kahjustused ja nendega tavaliselt seotud HPV alamtüübid

Mittegenitaalne nahapinna haigus	HPV tüüp
Harilikud tüükad (<i>verrucae vulgaris</i>)	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 41, 57, 65
Jalataldade tüükad	1, 2, 4, 63
Lamedad tüükad (<i>verrucae plana</i>)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Lihunikutüükad	1, 2, 3, 4, 7, 10, 28
Mosaiiktüükad	2, 27, 57
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i> (healoomuline)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i> <i>Epidermodysplasia verruciformis</i> (paha- või healoomuline)	5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i> Mittetüükalised nahakahjustused	37, 38
Mittegenitaalne limaskesta haigus	HPV tüüp
Hingamisteede papillomatoos Korduv hingamisteede papillomatoos	6, 11
Kõri papilloom	6, 11, 30
Maksillaarsiinuse papilloom	57
Sidekesta papilloomid	6, 11
Anogenitaalne haigus	HPV tüüp
<i>Condylomata acuminata acummata</i>	6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54
Hiidkondüloomid (Buschke-Löwensteini tuumor)	6, 11
Buschke-Löwensteini anogenitaalsed hiidtüükad	

[0025] Käesolevas leiutises vaadeldavate kahjustuste konkreetsed näited on mittekantseroossed ja hõlmavad: harilikke tüükaid (*verruca vulgaris*), lamedaid tüükaid, sügavaid jalataldade tüükaid (*myrmecia*), jalataldade tüükaid, lihunikutüükaid (seostuvad tavaliselt toore liha, kala või linnuliha regulaarsete käitlemisega), mosaiiktüükaid, filiformseid tüükaid, küüneümbruse tüükaid, anogenitaalseid tüükaid (venerilised tüükad ehk teravad kondüloomid), suutüükaid, vanadustüükaid, sõrmede

10

tüükaid ja peopesade tüükaid. Teatud edasistes teostustes on tüügasteks harilikud tüükad.

[0026] Mõnes teostuses võib inimese kahjustus asuda mistahes kehaosas peale anogenitaalse piirkonna, näiteks näol, kätel, jalgadel, küünarnukkidel või põlvedel.
 5 Teistes teostustes võib kahjustus asuda anogenitaalses piirkonnas, nt peenisel, häbemel või pärakus. Loomade kahjustused võivad asuda peas (nt koonul, suus, ninas, huultel), kehal (nt jalgadel, seljal, kaelal, õlgadel) või anogenitaalses piirkonnas.

[0027] Termin „ingenool“ hõlmab ingenaani (bitsüklo[4.4.1]-undekaani) skeleti C3, C4, C5-trioksu-*trans*-ühendeid. Sellised ühendid on kirjanduses laialt teada ja neid saab
 10 eraldada taimedest (nt perekonna *Euphorbiaceae* liikidest) või osaliselt või täielikult keemiliselt sünteesida (vt näiteks *Winkler et al, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 9726 and Tanino et al, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 1498-1500*). Sünteetiliselt valmistatud ingenool-3-angelaat võib sisaldada looduslikult esineva ingenool-3-angelaadi stereoisomeere. Seega vaadeldakse siinkohal ka ratsemaate ja stereoisomeeride segusid.
 15 Ingenool-3-angelaati leidub üldjuhul *Euphorbiaceae* perekonna taimedes. Seetõttu võib ekstrakt sisaldada taimemahla või lehtedest, varrest, õitest, seemnetest, koorest või kambiumist eraldatud või seal esinevat vedelat või poolvedelat materjali. Kõige eelistatavamalt saadakse ekstrakt taimemahlast. Lisaks sellele võib ekstrakt sisaldada *Euphorbiaceae* perekonna taimede mahlast, lehtedest, vartest, õitest, koorest või muust
 20 materjalist ekstraheeritud fraktsioonides olevat vedelat või poolvedelat materjali. Näiteks võidakse taimset materjali kiudude ja rakuvälise maatriksi purustamiseks füüsiliselt töödelda. Seejärel ekstraheeritakse kudede vaheline ja koesisene materjal vett sisaldavate lahustitega. Käesolev leiutis hõlmab kõik sellise ühendi allikad, kaasa arvatud keemilisel sünteesil saadud ingenool-3-angelaadi.

25 [0028] Siinkohal tähendab „*Euphorbiaceae* sugukonna liige“ liike perekondadest *Acalypha*, *Acidoton*, *Actinostemon*, *Adelia*, *Adenocline*, *Adenocrepis*, *Adenophaedra*, *Adisca*, *Agrostistachys*, *Alchornea*, *Alchorneopsis*, *Alcinaeanthus*, *Alcoceria*, *Aleurites*, *Amanoa*, *Andrachne*, *Angostyles*, *Anisophyllum*, *Antidesma*, *Aphora*, *Aporosa*, *Aporosella*, *Argythamnia*, *Astrococcus*, *Astroglyne*, *Baccanrea*, *Baliospermum*,

- Bernardia, Beyeriopsis, Bischofia, Blachia, Blumeodondron, Bonania, Bradleia,*
Breynia, Breyniopsis, Briedelia, Buraeavia, Caperonia, Caryodendron, Celianella,
Cephalocroton, Chaenotheca, Chaetocarpus, Charnaesyce, Cheilosa, Chiropetalum,
Choriophyllum, Cicca, Chaoxylon, Cleidon, Cleistanthus, Cluytia, Cnesmone, Cnidos-
5 *colus, 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, Elaterios-
permum, Endadenium, Endospermum, Erismanthus, Erythrocarpus, Erythrochilus,
10 *Eumecanthus, Euphorbia, Euphorbiodendron, Excoecaria, Flueggea, Calearia, Garcia,*
Gavarretia, Gelonium, Giara, Givotia, Glochidion, Clochidionopsis, Glycydendron,
Gymnanthes, Gymnosparia, Haematospermum, Hendecandra, Hevea, Hieronima,
Hieronyma, Hippocrepantra, Homalanthus, Hymenocardia, Janipha, Jatropha,
Julocroton, Lasiocroton, Leiocarpus, Leonardia, Lepidanthus, Leucocroton, Mabea,
15 *Macaranga, Mallotus, Manihot, Mappa, Maprounea, Melanthesa, Mercurialis,*
Mettenia, Micrandra, Microdesmis, Microelus, Microstachy, Maocroton, Monadenium,
Mozinna, Neoscortechinia, Omalanthus, Omphalea, Ophellantha, Orbicularia, Ostodes,
Oxydectes, Palenga, Pantadenia, Paradrypeptes, Pausandra, Pedilanthus, Pera,
Peridium, Petalostigma, Phyllanthus, Picrodendro, Pierardia, Pilinophytum,
20 *Pimeleodendron, Piranhea, Platygyne, Plukenetia, Podocalyx, Poinsettia, Poraresia,*
Prosartema, Pseudanthus, Pycnocomma, Quadrasia, Reverchonina, Richeria, Richeriella,
Ricinella, Ricinocarpus, Rottlera, Sagotia, Sanwithia, Sapium, Savia, Sclerocroton,
Sebastiana, Securinega, Senefeldera, Senefilderopsis, Serophyton, Siphonia, Spathios-
temon, Spixia, Stillingia, Strophoblachia, Synadenium, Tetracoccus, Tetraplandra,
25 *Tetrorchidium, Thyrsanthera, Tithymalus, Trageia, Trewia, Trigonostemon, Tyria ja*
Xylophylla.

- [0029]** Eelistatud perekond, mis on käesoleva leiutise jaoks eriti sobiv, on perekond
Euphorbia. Selle perekonna eriti kasulikeks liikmeteks *Euphorbia aaronrossii*,
30 *Euphorbia abbreviata, Euphorbia acuta, Euphorbia alatocaulis, Euphorbia albicaulis,*

- Euphorbia algomarginata*, *Euphorbia alicae*, *Euphorbia alta*, *Euphorbia anacampseros*, *Euphorbia andromeda*, *Euphorbia angusta*, *Euphorbia anthonyi*,
Euphorbia antiguensis, *Euphorbia apocynifolia*, *Euphorbia arabica*, *Euphorbia ariensis*, *Euphorbia arizonica*, *Euphorbia arkansana*, *Euphorbia artegae*, *Euphorbia*
5 *arundelana*, *Euphorbia astroites*, *Euphorbia atrococca*, *Euphorbia baselicis*, *Euphorbia batabanensis*, *Euphorbia bergeri*, *Euphorbia berrrudiana*, *Euphorbia bicolor*,
Euphorbia biformis, *Euphorbia bifurcata*, *Euphorbia bilobata*, *Euphorbia biramensis*,
Euphorbia biuncialis, *Euphorbia blepharostipula*, *Euphorbia blodgetti*, *Euphorbia boerhaavioides*, *Euphorbia boliviana*, *Euphorbia bracei*, *Euphorbia brachiata*,
10 *Euphorbia brachycera*, *Euphorbia brandegeei*, *Euphorbia brittonii*, *Euphorbia caesia*,
Euphorbia calcicola, *Euphorbia campestris*, *Euphorbia candelabrum*, *Euphorbia capitellata*, *Euphorbia carmenensis*, *Euphorbia carunculata*, *Euphorbia cayensis*,
Euphorbia celastroides, *Euphorbia chalicophila*, *Euphorbia chamaerrhodos*,
Euphorbia chamaesula, *Euphorbia chiapensis*, *Euphorbia chiogenoides*, *Euphorbia*
15 *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*
20 *depressa* *Euphorbia dictyosperma*, *Euphorbia dictyosperma*, *Euphorbia dioeca*,
Euphorbia discoidalis, *Euphorbia dorsiventralis*, *Euphorbia drumondii*, *Euphorbia duclouxii*, *Euphorbia dussii*, *Euphorbia eanophylla*, *Euphorbia eggertii*, *Euphorbia*
eglandulosa, *Euphorbia elata*, *Euphorbia enalla*, *Euphorbia eriogonoides*, *Euphorbia*
eriophylla, *Euphorbia esculaeformis*, *Euphorbia espiroensis*, *Euphorbia esula*,
25 *Euphorbia excisa*, *Euphorbia exclusa*, *Euphorbia extipitata*, *Euphorbia extipulata*,
Euphorbia fendleri, *Euphorbia filicaulis*, *Euphorbia filiformis*, *Euphorbia florida*,
Euphorbia fruticulosa, *Euphorbia garberi*, *Euphorbia gaumerii*, *Euphorbia gerardiana*,
Euphorbia geyeri, *Euphorbia glyptosperma*, *Euphorbia gorgonis*, *Euphorbia gracillior*,
Euphorbia gracillima, *Euphorbia gradyi*, *Euphorbia graminea*, *Euphorbia graminea*
30 *Euphorbia grisea*, *Euphorbia guadalajarana*, *Euphorbia guanarensis*, *Euphorbia gym*

nadenia, *Euphorbia haematantha*, *Euphorbia hedyotoides*, *Euphorbia heldrichii*,
Euphorbia helenae, *Euphorbia helleri*, *Euphorbia helwigii*, *Euphorbia henricksonii*,
Euphorbia heterophylla, *Euphorbia hexagona*, *Euphorbia hexagonoides*, *Euphorbia*
hinkleyorum, *Euphorbia hintonii*, *Euphorbia hirtula*, *Euphorbia hirta*, *Euphorbia*
5 *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*
10 *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*
15 *meridensis*, *Euphorbia mertonii*, *Euphorbia mexiae*, *Euphorbia microcephala*,
Euphorbia microclada, *Euphorbia micromera*, *Euphorbia misella*, *Euphorbia*
missurica, *Euphorbia montana*, *Euphorbia montereyana*, *Euphorbia multicaulis*,
Euphorbia multiformis, *Euphorbia multinodis*, *Euphorbia multiseta*, *Euphorbia*
musciicola, *Euphorbia neomexicana*, *Euphorbia nephradenia*, *Euphorbia niqueroana*,
20 *Euphorbia oaxacana*, *Euphorbia occidentalis*, *Euphorbia odontodenia*, *Euphorbia*
olivacea, *Euphorbia olowaluana*, *Euphorbia ophthalmica*, *Euphorbia ovata*, *Euphorbia*
pachypoda, *Euphorbia pachyrhiza*, *Euphorbia padifolia*, *Euphorbia palmeri*, *Euphorbia*
paludicola, *Euphorbia parciflora*, *Euphorbia parishii*, *Euphorbia parryi*, *Euphorbia*
paxiana, *Euphorbia pediculifera*, *Euphorbia peplidion*, *Euphorbia peploides*,
25 *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*, *Euphorbia polycnemoides*, *Euphorbia*
30 *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 rubida*, *Euphorbia rubrosperma*, *Euphorbia rupicola*, *Euphorbia*
 5 *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 submammilaris*,
 10 *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*,
 15 *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*
 ja *Euphorbia zinniiflora*.

20 [0030] Perekonna *Synadenium* eriti eelistatud liigid on *Synadenium grantii* ja *Synadenium compactum*.

[0031] Perekonna *Monadenium* eriti eelistatud liigid on *Monadenium lugardae* ja *Monadenium guentheri*.

[0032] Perekonna *Endadenium* eelistatud liik on *Endadenium gossweileni*.

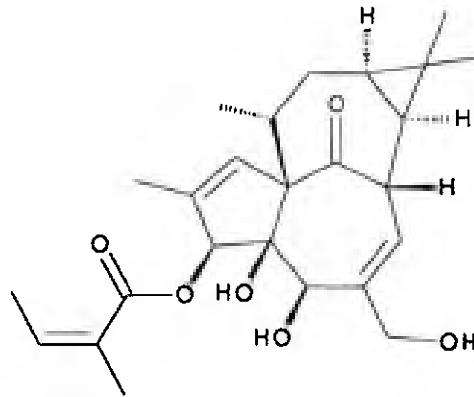
25 [0033] *Euphorbia peplus* on käesoleva leiutise seisukohalt eriti kasulik ingenoolangelaatide allikana. Termin „*Euphorbia peplus*“ või lühend „*E. peplus*“ hõlmab selle taime mitmesuguseid variante, tüvesid, liine, hübriide või tuletisi, aga ka tema botaanilisi või aianduslikke sugulasi. Lisaks sellele saab käesolevat leiutist

rakendada, kasutades *Euphorbiaceae* sugukonna taime tervikuna või tema osi, kaasa arvatud taimemahla, seemneid või muud paljundusmaterjali. Üldjuhul tuleb seemnete või muu paljundusmaterjali kasutamiseks taime või tütaraine kõigepealt paljundada.

[0034] Termin „*Euphorbiaceae* sugukonna taim“, „*Euphorbia* perekonna liigid“ või *E. peplus* hõlmab lisaks geneetiliselt modifitseeritud taimi. Geneetiliselt modifitseeritud taimed hõlmavad transgeenseid taimi, mingi eemaldatud omadusega taimi või allareguleeritud, muteeritud või muul viisil muudetud endogeense geenijärjestusega taimi, kaasa arvatud mingit geeni reguleeriva muudetud või sissetoodud geneetilise materjaliga taimi. Sellest tulenevalt hõlmab käesolev leiutis ka taimi, millel on

10 *Euphorbiaceae* sugukonna taimedel või *Euphorbia* perekonna liikidel või liigil *E. peplus* looduslikult mitteesinevaid omadusi, ja need on ülalmainitud terminitega hõlmatud.

[0035] Ingenool-3-angelaadi valem:



[0036] Leiutise teatud teostustes kasutatakse kirjeldatud meetodites ingenool-3-angelaati ja selle farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli.

15

[0037] Käesoleva leiutise konkreetses teostuses on ühendiks ingenool-3-angelaat. Siinkohal hõlmab termin „ingenool-3-angelaat“ nii looduslikke kui ka keemiliselt sünteetisid vorme.

[0038] Ingenoolühendeid saab atsüülida, kasutades sünteetiliselt keemias teadaolevaid meetodeid vabade hüdroksürühmade atsüülimiseks (vt näiteks *Greene and Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999; March, Advanced Organic Chemistry,*

20

5th Edition; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 1999; nende sisu on siinkohal viitamiseks kaasatud). Atsüülimist saab mõjutada töötlemisel sobivate karboksüülhapetega, happeliididega ja happeanhüdroiididega aluse või sidusreaktiivide juuresolekul.

5 [0039] Termin "atsüül" tähendab rühma C(O)-R, kus R on angeloüülrühm.

[0040] Eeldatakse, et käesolevas leiutises käsitletavates ingenool-3-angelaadi valmistamise sünteetilistes või poolsünteetilistes protsessides võib olla vajalik või soovitatav teiste, reageerivate või reaktsiooni- või muundamistingimuste suhtes tundlike funktsionaalrühmade kaitsmine. Selliste funktsionaalrühmade kaitserühmad on valdkonnas teada ja neid saab standardselt kasutada. Siinkohal kasutatuna tähendab termin „kaitserühm“ sissetoodud rühma, mis muudab teatud funktsionaalrühma ajutiselt mitteaktiivseks. Sellised kaitserühmad ja nende sobivas staadiumis lisamise ja eemaldamise meetodid on üldtuntud (*Greene and Wutz*, 1999 ülalpool).

[0041] Ühendite sobivad farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad on muuhulgas anorgaaniliste hapete (nt vesinikkloriid-, väävel-, fosfor-, lämmastik-, süsi-, boor-, sulfaam- ja vesinikbromiidhappe) farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad või orgaaniliste hapete (nt äädik-, propioon-, või-, viin-, maleiin-, hüdroksümaleiin-, fumaar-, sidrun-, piim-, lima-, glükoon-, benseen-, merevaik-, oblik-, fenüüläädik-, metaansulfoon-, toluensulfoon-, benseensulfoon-, salitsüül-, sulfaniil-, aspartaam-, glutamiin-, edeet-, stear-, palmit-, ole-, laur-, park-, askorbiin- ja palderjanhappe) soolad. Aluste soolad on muuhulgas moodustunud farmatseutiliselt vastuvõetavatest kationidest (nt naatrium, kaalium, liitium, kaltsium, magneesium, ammonium ja alküülammoonium). Aluselisi lämmastikku sisaldavaid rühmi saab kvaterneerida näiteks madalamate alküülhaliididega (nt metüül-, etüül-, propüül- ja butüülkloriidide, -bromiidide ja -jodiididega), dialküülsulfaatidega (nt dimetüül- või dietüülsulfaatiga) jt.

[0042] Leiutise ühendid võivad esineda kristallilisel kujul kas puhaste ühenditena või solvaatidena (nt hüdraatidena või tavaliste orgaaniliste lahuste, nt alkoholide

solvaatidena). On mõeldud, et käesoleva leiutise kasutusala hõlmab mõlemad vormid. Solvateerimismeetodid (nt lahustist ümberkristalliseerimine) on valdkonnas üldteada.

[0043] Siinkohal kasutatuna tähendab sõna „ravimine“ või „ravi“ kahjustus(t)e taandumist, kõrvaldamist, osalist või täielikku eemaldamist või irdumist, kadumist, 5 suuruse (nt pindala või ruumala) vähenemist või muidu soovitatavat suuruse, arvu või kasvukiiruse vähenemist.

[0044] Seega võib ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola kasutamine ühes või mitmes leiutise teostuses kahjustuste (tüügaste) ravimiseks suurendada või parandada patsiendi kahjustuste kõrvaldamise, eemaldamise, kadumise, 10 suuruse vähendamise või muidu suuruse, kasvukiiruse või arvu vähendamise määra, astet, ulatust või kiirust. Edasistes teostustes võivad tüükad taanduda või kõrvaldatakse armideta või pigmentatsioonimuutusteta. Edasistes teostustes ei tarvitse kordusnakatumine kahjustust põhjustavate viirus(t)ega pärast kahjustuse ravimist ja kõrvaldamist esile kutsuda uut kahjustust. Teistes teostustes võib soovitud terapeutilise 15 mõju saavutamiseks (nt kõigi kahjustuste kõrvaldamiseks) piisata ainult ühe või mõne kahjustuse ravimisest. Kahjustuste suuruse või kasvukiiruse vähenemist saab kvantitatiivselt määrata kahjustuse pindala mõõtmisega. Pindala saab määrata valemiga: Pikkus x Laius x π .

[0045] Ehkki ravitavad kahjustused võivad olla mistahes suurusega (pindalaga), näiteks 20 pindalaga üle 500 või isegi 1 000 mm², on leiutise teatud teostustes ravitava(te) kahjustus(t)e eelistatav pindala umbes 250 mm² või vähem. Selle edasistes teostustes on ravitava(te) kahjustus(t)e pindala umbes 150 mm² või vähem. Veelgi edasistes teostustes on ravitava(te) kahjustus(t)e pindala umbes 75 või 50 või 25 või 10mm² või vähem.

25 [0046] Subjekti kahjustusi põhjustav viirus võib olla inimese või mitteinimese papilloomviirus.

[0047] Seega on käesoleva leiutise järgi ravitavad subjektid imetajad: inimesed, primaadid, kariloomad (kaasa arvatud lehmad, hobused, lambad, sead ja kitsed),

lemmikloomad (kaasa arvatud koerad, kassid, küülikud ja merisead) ja vangistuses peetavad metsloomad. Hõlmatud on ka laboriloomad (nt küülikud, hiired, rotid, merisead ja hamstrid), kuna nad võivad osutada mugavateks katsesüsteemideks. Leiutise teatud teostused hõlmavad ka mitteimetajatest loomad, näiteks linnud, kahepaiksed ja kalad. Siinkohal võidakse subjekti nimetada ka isendiks, patsiendiks, loomaks või saajaks. Subjektid võivad olla nakatunud teiselt liigilt pärit papilloomviirustega, nt on dokumenteeritud veise papilloomviiruse liikidevaheline ülekanne.

[0048] Ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola manustatakse subjektile terapeutilises või ravitoimega koguses. Manustamiseks sobiva toimiva koguse (annuse) ja annustamisrežiimi saab määrata raviarst. Need võivad sõltuda konkreetsest anatoomilisest kohast ja kahjustuse iseloomust, ravitava(te) kahjustus(t)e suurusest ja arvust, aga ka subjekti üldisest vanusest ja tervises seisundist.

[0049] Ehkki on võimalik ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola manustada üksi, on eelistatav manustamine koostises, eelistatavalt ravimkoostises, milles on üks või mitu farmatseutiliselt vastuvõetavat adjuvanti. Seega hõlmab käesolev leiutis ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola kasutamist HPV põhjustatud nahapiinna kahjustuste raviks ettenähtud medikamendi tootmiseks.

[0050] Leiutises kasutamiseks sobivad medikamendid või koostised võivad ingenoolangelaatühendit sisaldada koguses 0,0001 kuni 100 massi%. Eelistatud teostustes sisaldab koostis ingenoolühendit koguses umbes 0,0001 kuni umbes 10 massi%, näiteks umbes 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 või 0,5% kuni umbes 0,5, 1,0, 2,5 või 5,0%. Ühes leiutise teostuses on ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola koguses umbes 0,001 kuni umbes 1%. Ühes edasises teostuses on ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola koguses umbes 0,01 kuni umbes 0,2%. Selle edasises teostuses võib ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola olla koguses umbes 0,05 kuni 0,15%, näiteks umbes 0,1%.

[0051] Ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola võib manustada mistahes sobivas vormis, näiteks lokaalselt, nt paikse manustamisega kahjustusele või seda ümbritsevale alale või kahjustusse süstides. Leiutise konkreetsetes näidetes manustatakse ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola paiksel kahjustuse pinnale.

[0052] Aktiivse toimeaine kohaletoimetamise viis võib muutuda, kuid vajalik on leiutise ravimvormi kandmine ühe või mitme kahjustuse pinnale või nende läheduses olevale kehapinnale. Näiteks saab sobiva ravimvormi (nt kreemi, vesigeeli, salvi, pasta, plaastri või loputusvedeliku) kanda kahjustus(t)e pinnale ja/või nende aluse ümber ja valikuliselt õrnalt sisse hõõruda. Sarnaselt saab kahjustustele määrida või tupsutada polümeerset või muud bioadhesiivset ravimvormi. Ühes teises teostuses saab aktiivset toimeainet manustada spreina, näiteks aerosoolina või atomiseeritud pihusena. Samal viisil saab manustada ka lahust, kuid tüüpilisemalt kasutatakse pipetti, tampooni vmt, millega kantakse vahend ettevaatlikult kahjustuste pinnale ja nende ümber. Teise variandina saab ingenool-3-angelaadiga või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soolaga immutada või katta oklusiivse katte, mis seejärel asetatakse kahjustatud alale. Võimaliku ärrituse tekkimise vältimiseks ravi ajal võib kahjustust ümbritsevat nahka määrida vaseliiniga. Mitme kahjustuse esinemisel võib piisata ingenoolühendi manustamisest neist vaid ühe või mõne, mitte kõigi pinnale.

[0053] Annustamisrežiim sõltub mitmest hõlpsasti määratavast tegurist, näiteks kahjustus(t)e suurusest ja/või kahjustuste arvust ja kahjustuste reageerimisest ravile, kuid tavaliselt manustatakse üks või mitu annust ööpäevas. Ravikuur kestab mitu päeva kuni mitu kuud või soovitava mõju saavutamiseni või kahjustuste suuruse ja/või arvu olulise vähenemiseni. Üldjuhul eeldatakse, et ravimvormi manustatakse üks kuni neli korda ööpäevas. Nahaplaastri või oklusiivse katte kasutamisel jäetakse seade kehapinnale üldjuhul kogu manustamisperioodi ajaks (tüüpiliselt 8 kuni 72 tunniks) ja vajadusel vahetatakse.

[0054] Leiutise eelistatud teostuses manustatakse ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola paiksest kahjustuse kohale (s.o. kantakse peale), näiteks kaetakse kahjustuse pind täielikult või osaliselt. Ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola võib paiksest manustada mistahes sobivas vormis, 5 kaasa arvatud lahustena, emulsioonidena (õli-vees, vesi-õlis, aerosooli või vahuna), salvidena, pastadena, loputusvedelikena, pulbritena, geelidena, hüdrogeelidena, hüdrokolloididena ja kreemidena. Ravimvormid võivad sisaldada liposome, mitselle ja/või mikrokerasid. Sobivateks kandjateks ja lisanditeks on mineraalõli, propüleenglükool, polüoksüetüleen, polüoksüpropüleen, emulsioonvaha, sorbitaan- 10 monostearaat, polüsorbaat 60, tsetüülestrivaha, tsetearüülalkohol, 2-oktüüldodekanool, tsüklodekstriin, isopropüülalkohol, etanool, bensüülalkohol ja vesi. Teise variandina saab ingenoolühendeid manustada aktiivse oklusiivse kattega (nt sideme, marli, teibi, võrgu, kleepplaastri, kile, membraani või lapiga), mis immutatakse või kaetakse ingenoolühendiga.

15 [0055] Siinkohal käsitletud koostiste ja katete valmistamine on valdkonna asjatundjatele üldtuntud (vt näiteks *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing, 1990*). Koostised võivad sisaldada mistahes sobivaid kandjaid, lahjendeid ja abiaineid. Nendeks on kõik tavalised lahustid, dispergeerivad keskkonnad, täiteained, tahked kandjad, katted, seente- ja bakteritevastased ained, viskoossuse suurendajad, 20 kilemoodustajad, nahka imenduvad ained, pindaktiivsed ained, isotoonilised ja imenduvad ained jmt. Käesolevas leiutises käsitletavate koostiste kandjad peavad olema farmatseutiliselt vastuvõetavad, ühilduma valmistise teiste koostisosadega ja ei tohi subjekti kahjustada.

[0056] Leiutise ravimvormid võivad valikuliselt sisaldada farmatseutiliselt 25 vastuvõetavat viskoossuse suurendajat ja/või kilemoodustajat. Viskoossuse suurendaja suurendab ravimvormi viskoossust ja aeglustab selle kandumist pealekandmiskohast eemale. Kilemoodustaja moodustab kuivamisel pealekandmiskohale kaitsva kile. Kile aeglustab aktiivse koostisaine eemaldumist ja hoiab selle ravitava kohaga kontaktis. Kuivamisel kilesid moodustavaid lahuseid nimetatakse mõnikord värvideks.

[0057] Farmatseutiliste koostiste valdkonnas on hästi teada, et salvid on pooltahked valmistised, mis põhinevad tüüpiliselt vaseliinil või naftasaadustel. Nagu on valdkonna asjatundjatele hästi teada, peab spetsiifiline salvialus tagama ravimi optimaalse kohaletoimetamise. Eelistatavalt on sellel ka muud soovitavad omadused, nt niisutavus
5 vmt. Nagu teisedki kandjad ja vehiiklid, peaks salvialus olema inertne, stabiilne, mitteärritav ja mittesensibiliseeriv. Salvide emulgeeritavad alused (tuntud ka kui absorbeerivad salvialused) sisaldavad vett vähe või üldse mitte, ja nende koostises on näiteks hüdroksüsteariinsulfaat, veevaba lanoliin ja hüdrofiilne vaseliin. Salvide emulsioonid on kas vesi-õlis (V/Õ) või õli-vees (Õ/V) emulsioonid ja nende
10 koostises on näiteks tsetüülalkohol, glütserüülmonostearaat, lanoliin ja stearhape. Eelistatavalt on veeslahustuvad salvialused valmistatud mitmesuguse molekulmassiga polüetüleenglükoolidest.

[0058] Kreemid, mis samuti on valdkonnas üldteada, on viskoossed vedelikud või pooltahked, kas õli-vees või siis vesi-õlis emulsioonid. Kreemialused on veega
15 pestavad ja koosnevad õlifaasist, emulgaatorist ja vesifaasist. Õlifaas, mida nimetatakse ka „sisemiseks“ faasiks, sisaldab üldjuhul vaseliini ja rasvalkoholi (nt tsetüül- või stearüülalkoholi). Tavaliselt, ehkki mitte ilmingimata, ületab vesifaas ruumalalt õlifaasi ja üldjuhul sisaldab ka niisutavat ainet. Kreemis olev emulgaator on tavaliselt mitteioonne, anioonne, katioonne või amfoteerne pindaktiivne aine.

[0059] Ravimvormide valdkonnas töötajatele arusaadavalt on geelid pooltahked suspensioonüsteemid. Ühefaasilised geelid sisaldavad geelistajaid, mis on sisuliselt
20 ühtlaselt jaotunud kogu kandjavedelikus, milleks on tüüpiliselt vesi, mis eelistatavalt sisaldab ka alkoholi (nt isopropüülalkoholi) ja valikuliselt ka õli.

[0060] Eelistatavalt kosmeetiliste vahendite manustamiseks kasutatavad
25 loputusvedelikud kantakse naha pinnale hõõrumiseta. Need on tüüpiliselt vedelad või poolvedelad preparaadid, milles tahked osakesed, kaasa arvatud aktiivne toimeaine, asuvad vesi- või alkoholaluses. Loputusvedelikud on tavaliselt tahkete osiste suspensioonid. Käesoleva eesmärgil kasutamiseks on eelistatud õli-vees tüüpi vedelad

õlijad emulsioonid. Üldiselt on vajalik, et loputusvedelikus olev lahustumatu aine oleks peen ja ühtlaselt jaotunud. Tavaliselt sisaldavad loputusvedelikud parema dispersiooni saamiseks suspendeerivaid aineid, aga ka aktiivset toimeainet nahal lokaliseerivaid ja sellega kokkupuutes hoidvaid aineid.

5 **[0061]** Pastad on pooltahked annustamisvormid, milles aktiivne toimeaine on suspendeeritud sobivas aluses. Aluse iseloomust sõltuvalt jagatakse pastad rasvasteks või ühefaasilisest vesigeelist valmistatuteks. Rasvase pasta aluseks on üldiselt vaseliin või hüdrofiilne vaseliin vmt. Ühefaasilisest vesigeelist valmistatud pastade aluseks on üldjuhul karboksüühnetüütselluloos vmt.

10 **[0062]** Ühes leiutise teostuses manustatakse ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola paiksel isopropüülalkoholil põhineva geelina. Üks sobiv ravimvorm sisaldab isopropüülalkoholi, bensüülalkoholi, tselluloospolümeeri (nt hüdroksüetüütselluloosi) ja puhvrit (nt tsitraati) pH < 3 juures. Ühes teises leiutise teostuses saab ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola
15 kasutada paikseks manustamiseks makrotsetüüleeterkreemi koostises, mis sisaldab näiteks tsetomakrogeel-emulsioonvaha, valget pehmet parafiini ja vedelat parafiini.

[0063] Ravimvormid võivad sisaldada ka liposoomi, mitselli ja mikrokerasid. Liposoomid on mikroskoopilised põiekesed, mille lipiididest sein sisaldab lipiidset kaksikkihti. Neid saab siinkohal samuti ravimite manustamissüsteemina kasutada.
20 Üldjuhul eelistatakse liposoomravimvormi vähelahustuvate või lahustumatute raviainete korral. Leiutises kasutatavad liposoomravimvormid on katioonsed (positiivselt laetud), anioonsed (negatiivselt laetud) ja neutraalsed.

[0064] Valdkonnas on teada mitsellid, mis koosnevad pindaktiivse aine molekulidest, mille otsas olevad polaarsed rühmad moodustavad välimise sfäärilise kesta, samas kui
25 hüdrofoobsed süsivesinikahelad on suunatud kera keskele ja moodustavad südamiku. Mitsellid moodustuvad piisavalt suure pindaktiivse aine sisaldusega vesilahustes loomulikult. Käesolevas leiutises saab mitselle ravimvormina kasutada ka paikse

või nahakaudse manustamissüsteemi reservuaaris või kehapinnale kantavas ravimvormis.

[0065] Käesoleva leiutise ravimite manustamissüsteemis saab kasutada ka mikrokerasid. Sarnaselt liposoomidele ja mitsellidele sisaldavad mikrokerad ravimit või
5 ravimit sisaldavat ravimvormi. Mikrokerad koosnevad üldjuhul, ehkki mitte ilmtingimata, sünteetilistest või looduslikest bioühilduvatest polümeeridest, kuid võivad sisaldada ka laenguga lipiide, (nt fosfolipiide). Mikrokerade valmistamine on valdkonnas üldteada ja kirjeldatud asjakohastes tekstides ja kirjanduses.

[0066] Eeldatakse, et leiutist saab ka rakendada koos teiste täiendavate ravimeetoditega, mida on eelnevalt mainitud või kirjeldatud (*M.M. Lipke, Clinical Medicine & Research, 2006, 4, 273-293*). Kui see on kohane, saab koostises või kattes ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola kasutada üksi või koos lisatoimeainetega.

[0067] Koostised rektaalseks manustamiseks võivad esineda ravimküünlana, mille sobivaks aluseks on näiteks kakaovõi, glütserool, želatiin või polüetüleenglükool.

15 [0068] Vaginaalseks manustamiseks sobivad koostised võivad esineda pessaaridena, tampoonidena, kreemidena, geelidena, pastadena, vahtudena või spreidena, mis lisaks aktiivsele koostisainele sisaldavad valdkonnas teadaolevaid sobivaid aineid, nt kandjaid.

[0069] Ingenool-3-angelaati või selle farmatseutiliselt vastuvõetavat soola võib kasutada ka veterinaarravimite koostistes. Neid saab valmistada kõigi valdkonnas
20 teadaolevate meetoditega. Selliste koostiste näiteks on paikseks manustamiseks kohandatud koostised, nt ülalkirjeldatud kreemid, salvid, geelid, loputusvedelikud jne.

[0070] Nüüd kirjeldatakse käesolevat leiutist, viidates järgnevatele näidetele, mis on lisatud leiutise teatud teostuste illustreerimiseks ega ole mõeldud siinkohal eelnevalt kirjeldatu ulatuse piiramiseks.

NÄITED

NÄIDE 1

Ingenool-3-angelaadi (PEP005) paikse geeli mõjususe sooküüliku papilloomviiruse (CRPV) Hra(NZW)SPF uus-meremaa valge küüliku nahapealsete tüügaste mudelis.

MEETODID

[0071] Katsesüsteemiks valiti uus-meremaa valge [Hra(NZW)SPF] küülik, kuna: 1) tegemist on CRPV plasmiidse DNA transfektsiooni suhtes vastuvõtliku liigiga; ja 2) sellel liigil on inokuleerimise vastusena demonstreeritud nahapealsete tüügaste kujunemist (*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; 1999. p 1039-47*). Inokulaadi kontsentratsioon valiti empiirilisel CRPV mudeli kohta avaldatud teabe põhjal, mille järgi kutsuti küülikutel esile nahapealsed papilloomid (*Christensen ND. Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) model system to test antiviral and immunotherapeutic strategies. Antiviral chemistry & chemotherapy 2005;16(6):355-62*). Valiti nahakaudne tee, kuna seda on edukalt kasutatud küülikutel nahapealsete papilloomide (tüügaste) esilekutsumiseks pärast inokuleerimist CRPV DNA-ga.

[0072] 10 emast Hra:(NZW)SPF uus-meremaa valget küülikut (NZW) jagati juhuvalikuga nelja annuserühma, kolm küülikut igasse annuserühma 1 kuni 3 ja üks küülik rühma 4.

[0073] Neli päeva enne inokuleerimist (DS -4) pügati küülikute seljad kõigi kaheksa ekspositsioonikoha ulatuses sobiva teraga elektrilise pügamisseadmega. Pärast pügamist depileeriti nahk keemiliselt Veet® abil (tarnija Reckitt Benckiser Inc., Parsippany, NJ, USA). Pügatud ala (umbes 10 cm x 20 cm) ulatus küülikute õlgadest puusaligeeseni ja oli umbes 10 cm lai (ulatus selja keskjoonest ventrolateraalselt umbes 5 cm ulatuses mõlemale küljele). Uuringu toimumise ajal pügati uuestikasvanud karvu vastavalt vajadusele.

[0074] Kolm päeva enne inokuleerimist anesteseeriti küülikud isofluoraani ja hapniku seguga ja küülikute kõik ekspositsioonipinnad tätoveeriti (Aims Black Pigment #242, AIMS Inc, Piscataway, NJ, USA, partii number F0707A, aegumiskuupäev 30. juuni 2008) iga inokuleerimiskoha külgedelt. Iga ekspositsioonikohta kriimustati ettevaatlikult skalpelliteraga (#60) ja tekitati inokuleerimisele järgneva tüügaste kasvu soodustamiseks põletusele sarnanev hõõrdekahjustus. Anesteesia ajal jälgiti pidevalt küülikute mugavust ja hingamise korrapärasust kuni anesteesiast täieliku taastumiseni.

[0075] Inokuleeriti kaheksa ligikaudu võrdse pindalaga ala seljal (alad A, B, C, D, E, F, G ja H; alad A ja B on õlgadele kõige lähemal, alad C, D, E ja F keskel ning alad G ja H sabale kõige lähemal). Kõik 10 emast küülikut inokuleeriti ühe korra päeval DS 1. Küülikud anesteseeriti isofluoraani ja hapniku seguga ja iga küüliku kaheksale ekspositsioonikohale manustati sõltumatult nahakaudselt CRPV plasmiidse DNA üksikannus. Viirus inokuleeriti, viies 0,5 mm läbimõõduga nõelaga kriimustades (umbes 15 kriimu koha kohta) umbes 16,7 μ l inokulaati kahjustatud kohta.

[0076] Pärast inokuleerimist jälgiti kolme nädala jooksul iga nädal tüügaste kujunemist iga küüliku kõigil kohtadel. Tüügaste kujunemise igapäevased vaatlused algasid 4. nädalal ja jätkusid katseühendi või platseebo manustamiseni. Iga nahapealse tüüka pikkus ja laius registreeriti esimese vaatluse päevast kuni uuringu lõppemiseni.

[0077] PEP005 paikse geeli annuste manustamine algas päeval DS 50. Annustamise alustamisele eelnenud päeval valiti igal küülikul annustamiseks neli sarnase suurusega tüügast (ravikohta); kolm kohta määrati PEP005 paikse geeli kohtadeks ja üks koht identifitseeriti platseebo kontrolliks. Iga annustamiskoha ravimisala määrati iga tüüka pikkuse ja laiuse (mm^2) kõige värskemate mõõtmisandmete järgi. PEP005 0% (platseebo), 0,01%, 0,1% või 0,25% sisaldusega paikset geeli manustati pidevalt ruumalas 0,5 $\mu\text{l}/\text{mm}^2$ (0, 0,05, 0,5 või 1,25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$). Annustamisrežiimi kokkuvõte on tabelis 1.

Tabel 1

Annuserühm	Annus ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Kontsentratsioon (%)	Pealekantud ruumala ($\mu\text{L}/\text{mm}^2$)	Küülikute arv	Küülikutele määratud koodid
1	0 / 0,05	0 / 0,01 ^a	0,5	3	7591 - 7593
2	0 / 0,5	0 / 0,1 ^a	0,5	3	7594 - 7596
3	0 / 1,25	0 / 0,25 ^a	0,5	3	7597 - 7599
4	0 / 0,05 / 0,5 / 1,25	0 / 0,01 / 0,1 / 0,25 ^b	0,5	1	323

a. Üks koht platseeboga ja kolm kohta katseühendi ühe kontsentratsiooni jaoks.

b. Üks koht platseeboga ja kolm kohta katseühendi iga kontsentratsiooni jaoks.

[0078] Rühmades 1 kuni 3 kanti kahele kohale kolme päeva jooksul (DS 50 kuni 52) PEP005 paikse geeli üht kontsentratsiooni ja kolmas koht sai samas kontsentratsioonis PEP005 paikset geeli viie päeva jooksul (DS 50 kuni 54). Platseebogeeli manustati eraldi platseebo kontrollikohale 5 päeva jooksul (DS 50 kuni 54). Rühmas 4 manustati PEP005 paikse geeli iga kontsentratsiooni viie päeva jooksul (DS 50 kuni 54) ühe küüliku ühele kohale. Platseebogeeli manustati eraldi platseebo kontrollikohale 5 päeva jooksul (DS 50 kuni 54). Iga annuse manustamisel kanti geel kalibreeritud pipetiga ühtlaselt iga ravimiskoha naha pinnale tüüka aluse ümber.

10 [0079] Iga küüliku nelja annustamiskohta uuriti igapäevaselt annustamisperioodil (vahetult enne iga annuse manustamist) ja esimese kahe nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist. Ülejäänud annustamisjärgsel perioodil toimusid vaatlused esmaspäeviti, kolmapäeviti ja reedeti. Iga kord mõõdeti ja registreeriti iga töödeldud tüüka pikkus ja laius.

15 [0080] Töödeldud kohtadelt nahal otsiti iga päev (vahetult enne iga annuse manustamist) annustamisperioodi jooksul ja vähemalt nelja nädala jooksul pärast annustamist nahaärrituse märke (punetust, turset, kärburst). Nahaärritust hinnati järgmiste kriteeriumide alusel:

Punetuse/kärbuse hinne	Aste
Punetus puudub ^a	0
Väga kerge punetus (vaevumärgatav)	1
Hästimärgatav punetus	2

Punetuse/kärbuse hinne	Aste
Mõõdukas kuni raskekujuline punetus	3
Raskekujuline punetus (peedipunane) kuni kerge kärbus (sügavad kahjustused)	4

Turse hinne	Aste
Turse puudub ^a	0
Väga kerge turse (vaevumärgatav)	1
Väga kerge turse (ala ääred on märgatavalt tõusnud)	2
Mõõdukas turse (ääred on tõusnud umbes 1 mm võrra)	3
Raskekujuline turse (tõusnud rohkem kui 1 mm ja ulatub naha katsekohast väljapoole)	4

[0081] Iga raviks valitud tüüka pindala arvutati standardse ellipsina (pikkus x laius x π) igapäevaste mõõtmiste põhjal, mida alustati üks nädal enne annustamise algust ja jätkati 5 kogu uuringu vältel. Igal nädalal mõõdeti iga üksiku tüüka keskmine pindala. Alates esimesest annustamisjärgsest nädalast arvutati kõigi annuserühmade kõigi küülikute iga PEP005 paikse geeliga ja platseeboga ravitud tüüka pindala protsendiline muutus annustamiseelse ajaga võrreldes.

[0082] 0,25 massi%, 0,10 massi%, 0,01 massi% PEP005- ja platseebogeelide vastavad 10 koostised on esitatud allolevas tabelis 2:

Tabel 2: Geelpreparaadid

	0,25%	0,10%	0,01%	Platseebo
PEP005	0,25	0,10	0,01	-
Bensüülalkohol	0,90	0,90	0,90	0,90
Tsitraatpuhver, pH 2,75	67,35	67,50	67,59	67,60
Isopropüülalkohol	30,00	30,00	30,00	30,00
Hüdroksüetüütselluloos (puhtusaste HX)	1,50	1,50	1,50	1,50
KOKKU	100	100	100	100

TULEMUSED

[0083] Igas rühmas töödeldi iga küüliku valitud neljast tüükast kahte iga päev kolme päeva jooksul (3D) PEP005 paikse geeliga, üht kohta töödeldi viiel järjestikustel päeval (5D) ja neljandale kohale (kontrollkohale) manustati viie päeva jooksul iga päev platseebogeeli. Tulemusi on kujutatud allpool. Tekstitabelid kirjeldavad kõigi jäneste tüügaste pindala iganädalast muutust protsentides (\pm standardhälve) võrrelduna annustamiseelse perioodiga (nädal enne annustamise alustamist).

PEP005 geel 0,01%

10 [0084]

Küülik 7591

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad B ja E

5D (päevad DS 50-54) Koht A, koht F (platseebo)

[0085] Platseebo kohal nahareaktsioone ei esinenud.

[0086] Kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal esines päevadel DS 52 kuni 54 1. astme punetus.

[0087] Võrreldes platseeboga töödeldud tüükaga (koht F), oli kohal A (5D) tüügaste keskmise suuruse kasv annuse manustamise nädalal protsentides veidi väiksem. Võrreldes platseeboga ja teiste PEP005 paikse geeliga töödeldud tüügastega oli nende tüügaste kasvu aeglustumise tendents (hinnatud keskmise muutusena protsentides) ilmne kogu hindamisperioodi jooksul. Tulemused on toodud tabelis 3, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 3**Küülik 7591, I rühm, 0,01%**

DS*	Koht F (5D) Platseebo	Koht B (3D)	Koht E (3D)	Koht A (5D)
51-57	0,3 \pm 15,1	36,1 \pm 47,2	12,0 \pm 11,7	-1,7 \pm 19,0
58-64	27,9 \pm 28,0	86,0 \pm 99,7	17,9 \pm 12,6	24,9 \pm 16,5

Küülik 7591, I rühm, 0,01%

DS*	Koht F (5D) Platseebo	Koht B (3D)	Koht E (3D)	Koht A (5D)
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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

Küülik 7592

[0088]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad E ja F

5D (päevad DS 50-54) Koht G, koht A (platseebo)

8 [0089] Platseebo kohal nahareaktsioone ei esinenud.

[0090] Kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal esines päevadel DS 51 kuni 57 1. astme punetus ja turse.

[0091] Võrrelduna platseeborühmaga (koht A), oli kohal G (5D) tüügaste keskmise suuruse kasv annuse manustamise nädalal protsentides veidi väiksem. Tulemused on 10 toodud tabelis 4, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 4

Küülik 7592, I rühm, 0,01%

DS*	Koht A (5D) Platseebo	Koht E (3D)	Koht F (3D)	Koht 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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

Küülik 7593

15 [0092]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad D ja F.
5D (päevad DS 50-54) Koht A, koht E (platseebo)

[0093] Platseebo kohal nahareaktsioone ei esinenud.

[0094] Kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal esines päevade DS 51 ja 57 vahel 1. astme punetus ja turse. Koha D punetuse hinne suurenes päevadel DS 52 kuni 5 54, 56 ja 57 2. astme punetuseni.

[0095] Võrrelduna platseeborühmaga (koht E), oli kohtadel D ja A (5D) tüügaste keskmise suuruse kasv annuse manustamise nädalal protsentides veidi väiksem. Annuse manustamisele järgnenud nädalal aeglustus tüügaste kasv (võrrelduna keskmise protsendilise muutusega) kohal D. Tulemused on toodud tabelis 5, kus andmed on 10 esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 5

Küülik 7593, I rühm, 0,01%

DS*	Koht E (5D) Platseebo	Koht D (3D)	Koht F (3D)	Koht 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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

PEP005 geel 0,1%

15 **Küülik 7594**

[0096]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad A ja C
5D (päevad DS 50-54) Koht E, koht B (platseebo)

[0097] Platseebo kohal nahareaktsioone ei esinenud.

[0098] Kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal esines uuringu esimesel nädalal 1. astme punetus ja turse. Kohtadel A ja C suurenes punetus päevadel DS 53 ja 54 2. astmeni. PEP005 paikse geeliga töödeldud kohtades täheldati kaks nädalat pärast annustamist (päevad DS 65 kuni 67) 1. või 2. astme ketendust.

- 5 [0099] Võrrelduna platseebo kohaga, oli kohtadel A ja E (5D) tüügaste keskmise suuruse kasv annuse manustamise nädalal protsentides veidi väiksem. Tulemused on toodud tabelis 6, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 6

Küülik 7594, II rühm, 0,1%

DS*	Koht B (5D) Platseebo	Koht A (3D)	Koht C (3D)	Koht E (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
84-95	68,6 ± 28,5	149,6 ± 49,4	185,4 ± 41,4	137,2 ± 46,0

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

10

Küülik 7595

[0100]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad F ja G

5D (päevad DS 50-54) Koht H, koht D (platseebo)

15

[0101] Platseeboga töödeldud kohal täheldati päevadel DS 69 kuni 74 nahaketendust (1. aste).

20

[0102] Kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal esines annustamise esimesel kahel või kolmel päeval 1. astme punetus. Ülejäänud annustamisinädala ja/või annustamisjärgse nädala jooksul täheldati 2. astme punetust. Kolmanda annustamisjärgse nädala jooksul langes punetus 1. raskusastmeni. Kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal täheldati annustamisinädalal ka 1. astme turset, mis püsis kohal H (5D) kogu päeva DS 58 jooksul. Kohal G (3D) suurenes algne 1.

astme turse päeval DS 54 3. astmeni, seejärel vähenes 1. astmeni ja kestis päevani DS 58. Kohtadel G ja H täheldati kaks nädalat pärast annustamist (üldjuhul päevadel DS 65 kuni 74) 1. või 2. astme ketendust.

- [0103] Annuse manustamise järgsel nädalal vähenes kohal G tüügaste keskmise suuruse kasv protsentides platseeborühmaga võrreldes. Annustamisinädalal vähenes kohal H tüügaste keskmise suuruse kasv protsentides. Tulemused on toodud tabelis 7, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 7

Küülik 7595, II rühm, 0,1%

DS*	Koht D (5D) Platseebo	Koht F (3D)	Koht G (3D)	Koht 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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

10 **Küülik 7596**

[0104]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad B ja F

5D (päevad DS 50-54) Koht C, koht D (platseebo)

[0105] Platseebo kohal täheldati päevadel DS 50 kuni 52 1. astme punetust ja päevadel 69 kuni 74 1. astme turset.

- 15 [0106] Kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal täheldati annustamise esimesel kolmel päeval 1. astme turset, mille raskusaste suurenes päevadel DS 53 ja 54 2. astmeni. Kohal B (3D) täheldati üldiselt 1. astme punetuse püsimist päevani DS 82, päevadel DS 64 kuni 72 punetuse raskusaste suurenes (2. astmeni). Kõigil PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal täheldati üldjuhul päevadel DS 52 või 53 kuni DS 82 1. astme turset; kohal B tekkis päeval DS 69 2. astme turse. Annustamise lõpetamise
- 20

järgsel nädalal täheldati kõigil PEP005 paikset geeli saanud kohtadel 1. astme ketendust. Lisaks täheldati kohal C (5D) pärast tüüka kadumist kärburst.

[0107] Platseeboga töödeldud tüügas kadus (irdus spontaanselt) pärast kolme annuse manustamist päeval DS 53. PEP005 paikse geeliga töödeldud kohtadest irdusid tüükad kolme päeva (kohad B ja F) ja viie päeva (koht C) jooksul vastavalt päevadel DS 60, 64 ja 59. Märkimisväärselt oli tüügaste algne suurus väiksem kui teistel küülikutel (erandiks oli küülik 323). Tüügaste algsed pindalad standardse ellipsina arvatult olid kohtadel D (platseebo), B, F ja C vastavalt 6,3, 84,8, 75,5 ja 25,1 mm². Tulemused on toodud tabelis 8, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 8

Küülik 7596, II rühm, 0,1%

DS*	Koht D (5D) Platseebo	Koht B (3D)	Koht F (3D)	Koht C (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	e.k.	Kadus	Kadus	Kadus

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

[0108] Tüügaste suuruse keskmine muutus annustamiseelse nädalaga võrreldes platseebo ning 0,1% PEP005 3-päevase ja 5-päevase ravi korral on kokkuvõetud allolevas tabelis 9. Andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena protsentides päeva 50 suhtes.

Tabel 9: Tüügaste pindala keskmine muutus platseebo ning 0,1% PEP005 3-päevase ja 5-päevase ravi korral

Päevad	Platseebo	3-päevane	5-päevane
51-57	8,1	2,1	17,5
56-64	25,8	-4,7	3,9

20 PEP005 geel 0,25%

Küülik 7597

[0109]

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad E ja F
5D (päevad DS 50-54) Koht C, koht G (platseebo)

[0110] Platseeboga töödeldud kohtadel täheldati päevadel DS 61 kuni 73 1. või 2. astme ketendust. Märkati ka 2. astme punetust (päevad DS 52 kuni 54; 56 kuni 58), 1. astme punetust (päevad DS 59 kuni 65) ja 2. astme turset (päevad DS 52 kuni 54).

- 5 [0111] Esimesel annustamispäeval (DS 50) märkati kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal 1. astme punetust. Annustamisinädala jooksul [päevadel DS 51 kuni 54 ja päevadel DS 56 ja 57 (ainult kohal C)] täheldati kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal 2. astme punetust. Kohal F (3D) püsis 2. astme punetus päevadel DS 58 kuni 62, samas kui kõigil teistel kohtadel, kaasa arvatud platseebo
10 kohal, täheldati üldiselt 1. astme punetust. Annustamise esimesel ja/või teisel päeval täheldati kõigil PEP005 paikset geeli saanud kohtadel 1. astme turset. Ülejäänud annustamisperioodi jooksul täheldati kohal E (3D) 2. astme turset ja kohtadel F (3D) ja C (5D) 3. astme turset. Kõigil PEP005 paikse geeliga töödeldud kohtadel täheldati annustamisest ühe kuni kahe nädala möödumisel (üldiselt päevadel DS 61 kuni 73) 1.
15 või 2. astme ketendust.

[0112] Platseeboga töödeldud kohaga võrreldes vähenes tüügaste keskmise suuruse kasv protsentides PEP005 paikset geeli saanud kohtadel üldjuhul annustamisinädalal ja kolmel annustamisjärgsel nädalal. Tulemused on toodud tabelis 10, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

20 Tabel 10

Küülik 7597, III rühm, 0,25%

DS*	Koht G (5D) Platseebo	Koht E (3D)	Koht F (3D)	Koht 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 Liidetud kohaga E	786,3 ± 315,8	311,6 ± 38,4	249,9 ± 22,4	

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

Küülik 7598**[0113]**

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad E ja H
5D (päevad DS 50-54) Koht C, koht G (platseebo)

5 **[0114]** Platseeboga töödeldud kohal täheldati päevadel DS 64 ja 65 1. astme punetust.

[0115] Kõik kolm PEP005 paikset geeli saanud kohta reageerisid annustamispäevast kuni järgmise annustamise päevani [päevad DS 58 ja 59 ning DS 60 kuni 62 (ainult koht C)] 1. või 2. astme punetusega. Päevadel DS 53 ja/või 54 täheldati ka 2. või 3. astme turset, seejuures püsis kergema astme (1 või 2) turse kohal C (5D) üldiselt
10 päevani DS 59.

[0116] Platseeboga töödeldud kohaga võrreldes suurenes tüügaste keskmise suuruse kasv protsentides PEP005 paikset geeli saanud kohtadel kogu uuringu jooksul. Tulemused on toodud tabelis 11, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

15 **Tabel 11**

Küülik 7598, III rühm, 0,25%

DS*	Koht G (5D) Platseebo	Koht E (3D)	Koht H (3D)	Koht 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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

Küülik 7599**[0117]**

Ravi: 3D (päevad DS 50-52) Kohad D ja E
5D (päevad DS 50-54) Koht H, koht B (platseebo)

[0118] Platseebogeeliga töödeldud kohtadel nahareaktsioone ei täheldatud.

[0119] Kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal esines annustamisinädalal 1. või 2. astme punetus ja päevadel DS 52 kuni 54 1. või 2. astme turse. Kohal D (3D) oleval tüükal täheldati päevadel DS 69 kuni 73 ka 2. astme ketendust. Tulemused on toodud tabelis 12, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

Tabel 12

Küülik 7599, III rühm, 0,25%

DS*	Koht B (5D) Platseebo	Koht D (3D)	Koht E (3D)	Koht H (5D)
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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

0,05%, 0,1% ja 0,25% PEP0005 geel

10

4.5.1. Küülik 323

[0120]

Ravi: 5 päeva kõigile kohtadele (päevad DS 50-54)

Platseebo koht G; 0,01% koht B; 0,1% koht F; 0,25% koht H

[0121] Platseeboga töödeldud kohal täheldati päeval DS 63 1. astme punetust.

15 [0122] Annustamisinädala jooksul märgati kõigil kolmel PEP005 paikset geeli saanud kohal 2. astme punetust. Kohtadel F ja H (vastavalt 0,1% ja 0,25%) täheldati päeval DS 51 ning annustamisjärgsel nädalal ja kohal B (0,01%) päevadel DS 69 ja 73 1. astme punetust. Turset täheldati kõigil kolmel PEP005 paikse geeliga töödeldud kohal päevadel 52 ja 56 kuni 58 (1. aste) ja päevadel 53 kuni 54 (2. aste). Tulemused on toodud tabelis 13, kus andmed on esitatud tüügaste pindala muutusena päeva DS 50 suhtes.

20

Tabel 13

DS*	Küülik 323			
	Koht G (5D) Platseebo	Koht B (3D) 0,01%	Koht F (3D) 0,1%	Koht 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

* Päevi pärast viirusega inokuleerimist

5

10

15

Patendiõudlus

- 5 1. Ingenool-3-angelaat või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, mida kasutatakse subjekti nahapinna kahjustuste raviks, kusjuures nimetatud kahjustuse on põhjustanud papilloomviirus.
2. Vastavalt nõudluspunktile 1 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures subjektiks on inimene.
- 10 3. Vastavalt nõudluspunktidele 1 või 2 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures viiruseks on inimese papilloomviirus.
4. Vastavalt nõudluspunktile 3 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures viirus on valitud rühmast 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 ja 65.
- 15 5. Vastavalt nõudluspunktile 3 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures viirus on valitud rühmast HPV 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52 ja 54.
6. Vastavalt nõudluspunktidele 3 või 4 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures kahjustus valitakse rühmast harilikud tüükad, lamedad tüükad, sügavad jalataldade tüükad (*myrmecia*), jalataldade tüükad, lihunikutüükad, mosaiiktüükad ja filiformsed tüükad.
- 20 7. Vastavalt nõudluspunktidele 3 või 5 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures kahjustuseks on genitaaltüügas.
8. Vastavalt nõudluspunktile 1 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures viiruseks on mitteinimese papilloomviirus.
- 25 9. Vastavalt nõudluspunktile 8 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures viiruseks on veise, hobuse, koera, kassi, küüliku, hirve või linu papilloomviirus.

10. Vastavalt nõudluspunktidele 1, 8 või 9 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures subjekt on valitud rühmast primaadid, lehmad, hobused, lambad, sead, kitsed, koerad, kassid, küülikud, merisead ja vangistuses peetavad metsloomad.
- 5 11. Vastavalt mistahes nõudluspunktidele 1 kuni 10 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures nimetatud ingenool-3-angelaat või sool on ette nähtud kahjustusele paikseks manustamiseks.
12. Vastavalt mistahes nõudluspunktidele 1 kuni 11 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures nimetatud ingenool-3-angelaat või sool on ette nähtud
10 manustamiseks ravimkoostisena koos ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava adjuvandiga.
13. Vastavalt nõudluspunktile 12 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures nimetatud ingenool-3-angelaat või sool on ette nähtud kahjustusele paikseks manustamiseks.
- 15 14. Vastavalt nõudluspunktile 2 kasutatav ingenool-3-angelaat või selle sool, kusjuures kahjustus asub näol, kätel, jalgadel, põlvedel, küünarnukkidel või genitaalidel või pärakus.
- 20 15. Ingenool-3-angelaadi või selle farmatseutiliselt vastuvõetav soola kasutamine subjekti nahapinna kahjustuse raviks ettenähtud medikamendi valmistamiseks, kusjuures nimetatud kahjustuse on põhjustanud papilloomviirus; kusjuures nimetatud ingenool-3-angelaat või sool, kahjustus või subjekt on määratletud mistahes nõudluspunktides 2 kuni 14.