

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812405. X

A61K 38/28

A61K 7/48

A61P 17/00

A61P 31/12

A61P 35/00

A61K 38/27

A61K 31/375

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1655811A

[22] 申请日 2003.5.27 [21] 申请号 03812405. X

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 29 [33] GB [31] 0212405. 5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/002295 2003. 5. 27

[87] 国际公布 WO2003/101479 英 2003. 12. 11

[85] 进入国家阶段日期 2004. 11. 29

[71] 申请人 茵塞尼控股有限公司

地址 百慕大群岛(英)哈密尔顿

共同申请人 维瑞川有限公司

[72] 发明人 M·H·奥-萨利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 程 泳

A61K 35/78A61K 45/06

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 组合物及其治疗用途

[57] 摘要

一种具有各种治疗和美容用途的组合物, 包含: (i) 维生素, (ii) 在体内提供金属离子的金属盐; 和(iii)胰岛素或生长激素。 此类组合物可用于治疗如遗传病症、皮肤病、癌和病毒感染。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种组合物，包含：
 - (i) 维生素，
 - (ii) 在体内提供金属离子的金属盐；和
 - (iii) 胰岛素或生长激素。
2. 根据权利要求 1 的组合物，其中的金属离子为 Ca 离子。
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的组合物，其包含维生素 C。
4. 根据前面任一权利要求的组合物，其包含选自维生素 B1、B2、PP、B5 和 B6 的维生素 B 化合物。
5. 根据前面任一权利要求的组合物，其还包含抗组胺剂。
6. 根据前面任一权利要求的组合物，其还包含春黄菊或其活性成分。
7. 根据权利要求 6 的组合物，其中所述活性成分为芹菜苷配基。
8. 根据前面任一权利要求的组合物，其包含胰岛素。
9. 根据前面任一权利要求的组合物，其还包含苯酚。
10. 根据权利要求 9 的组合物，其包含胰岛素-苯酚复合物。
11. 根据前面任一权利要求的组合物，用于治疗用途。
12. 根据权利要求 11 的组合物，其为适合于注射的含水组合物。
13. 根据权利要求 11 的组合物，其适合于经口给药且不包含胰岛素。
14. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的成分在制造用于治疗遗传病症的药物中的用途。
15. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分在制造用于治疗皮肤疾病的药物中的用途。。
16. 根据权利要求 15 的用途，其中的疾病选自牛皮癣、硬皮病和天疱疮。
17. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

18. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分在制造用于治疗 AIDS 的药物中的用途。

19. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分在制造用于治疗由 RNA 或 DNA 病毒或反转录病毒导致的疾病的药物中的用途。

20. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分在制造用于治疗由冠形病毒导致的疾病的药物中的用途。

21. 根据权利要求 19 或权利要求 20 的用途，其中疾病为家禽疾病。

22. 权利要求 1~10 中任何一项所定义的一种或多种成分作为化妆品的用途。

组合物及其治疗用途

发明领域

本发明涉及主要含有天然产品的组合物及其在治疗中的用途，尤其是对遗传病症、病毒性疾病、癌和 AIDS 的治疗。组合物也可具有美容的用途。

发明背景

尽管有数十年的研究，但是对癌的治疗仍然是令人不满意的。外科手术可用于去除实体瘤，但是癌的转移或复发是常见的。用药物或化学疗法的治疗通常是非特异性的，且与令人讨厌的副作用相联系，包括对免疫系统的损害。细胞毒性药物对细胞的破坏遵从一级动力学，即它减少了恒定百分数的而不是恒定数目的癌细胞。因而，将癌细胞从 10^3 减少到 10^2 与将其从 10^8 减少到 10^7 需要相同的剂量。因此，很难单独通过化学疗法来根除任何肿瘤的最后部分而不导致严重的毒性。

放射疗法是更局部化的，但对患者仍然是危险的且不能避免复发；治疗的高度局部化意味着许多癌性的或癌变前的细胞不受其影响，即使该治疗可避免对健康细胞的损害。外科手术、放射治疗和化学疗法在完成治疗后都留下了残余的肿瘤组织。放射疗法和化学疗法二者都抑制了患者的免疫系统，这反过来将减少任何治疗的效力。

类似地，对 AIDS 的治疗仍然是不能令人满意的。药物治疗可以使症状有一定程度的缓解，但易于产生副作用。因而，尚无有效的长期治疗手段。而且，AIDS 患者是无免疫应答的这一事实仍然是常规治疗的主要问题。

除癌和 AIDS 之外，由于所用药物的非特异性，许多症状只能用有副作用的化学疗法来治疗。这些病症包括皮肤病如牛皮癣、天疱疮和硬皮病。而且有些兽医学上的病症还没有有效的治疗手段，包括新城疫。

上述类型的病症可能与遗传病相关，例如体内基因翻译为蛋白质过程中的一些缺陷。蛋白质中仅仅一个氨基酸的变化即可与疾病相关，例如镰状细胞贫血。其他病症之中的增生性病症和癌可能与基因组织到蛋白质生产过程中的一系列事件的错误有关。

发明概述

本发明基于使用一种或多种天然产品对上述类型的疾病治疗是有效的这一令人惊讶的发现，其中的天然产品是存在于体内或至少可被身体很好耐受的材料。该材料的特性是该新型药物可全身性给药而不导致较大的副作用。不过，该药物的作用可通过使用某些其它材料来增强或支持。

根据本发明，药物包含一种或多种下列成分：

- (i) 抗氧化剂或维生素；
- (ii) 金属离子；和
- (iii) 增强细胞吸收细胞外成分的能力的试剂。

从下述数据可以明显看出，所有给出的成分的组合使用在治疗中具有显著的效用。本领域中的技术人员可意识到这些成分的作用可为独立的或相互依赖的，而且这并不与所做发现的性质相矛盾。因而，可以意识到根据本发明一种有效的用于治疗试剂可以仅仅包含成分 (i)、(ii) 和 (iii) 中的一种，或它们的任意组合，即 (i) 和 (ii)、(i) 和 (iii)、(ii) 和 (iii) 或 (i)、(ii) 和 (iii)。可选择地或者附加地，它也可包含这些成分的一种或多种和此处所描述的任何其它成分。

本发明以避免基因突变和防止突变细胞快速繁殖作为目的。

不希望受理论的束缚，在本发明中所用的成分的作用可以是调节和/或纠正蛋白质表达的步骤，如在无免疫应答的细胞中、在肿瘤中或在其它功能异常的细胞中。例如，一种如成分（i）的成分可能使细胞“正常化”，可能是通过纠正了分化基因或者是通过激活了溶解异常细胞的基因。根据本发明，该成分是以可对受影响的细胞起作用的形式提供的。细胞能正常化的可能性将有助于解释为什么已经正常的细胞保持不受影响，即没有副作用，以及为什么组合物的使用没有改变癌细胞（如视觉观察的）而是使其变为良性，以及为什么转移被抑制了。

在癌中，毒性材料可间接地影响基因，引起在核酸翻译中的错误和细胞内的错误。成分（i）的供应可使得细胞或其成分发挥正常功能。负责分化的基因可被纠正，或者如果没有被纠正，那么自杀基因将暴露出来，并裂解肿瘤细胞。

在其他遗传病中，如由病毒感染所导致的，异源物与膜或受体相互作用，或者进入细胞并导致局部的化学或物理变化。可产生遗传病或存在遗传异常。本发明可防止病毒穿透细胞膜，或可消灭该病毒。膜或受体中的异常可被纠正。正常化的细胞对病毒是不易感的，于是该病毒可由吞噬作用来消灭，这由调理作用刺激和增强。

优选实施方案描述

本发明组合物中第一个给出的成分是抗氧化剂。该组分的功能可能是防止半胱氨酸残基通过氧化作用形成 S-S 桥。二硫键是由许多氧化剂造成的，且导致了酶活性的丧失。可选择地或附加地，抗氧化剂可抑制作为正常氧代谢的副产品的氧自由基（自由基）的产生。这些氧自由基对细胞膜、蛋白质、脂类和 DNA 非常具有破坏性。氧化破坏随年龄而累积，并被认为是衰老和退行性疾病（如癌、心血管疾病、免疫系统衰退等）发展的主要因素。

本发明中所用的适当的抗氧化剂是小分子如维生素 C、A 和 E。

可意识到可用到任何此类化合物的合适前体，如 β -胡萝卜素。用于本发明的优选抗氧化剂为维生素 C，如抗坏血酸。该成分的合适剂量为 1~500 mg/kg/天。

可选择地或附加地，可为根据本发明的药物的基本成分的第一种材料一般包含一种或多种维生素 B 成分。许多酶只在特定的非蛋白质分子即辅酶存在时催化其底物的反应。辅酶常常含有 B 维生素作为其结构的一部分。可用到一种或多种维生素 B1（盐酸硫胺素）、B2（核黄素磷酸钠）、PP（烟酰胺）、B6（盐酸吡哆醇）和 B5（D-泛酸）。每种此类成分的量为例如 0.1~50 mg/kg/天。

可为根据本发明的药物的基本成分的第二种材料是在体内提供金属离子的金属盐。阴离子的特性是不重要的，且一般选择为无毒性的和具有适当的溶解性或药物其他成分适当的相容性。许多金属离子起正调节物的作用，并且某些酶需要金属离子存在以发挥全部活性。金属离子的功能可为补助辅酶。离子可为如 Na、K 或多价离子如 Fe、Mo、Mg、Mn、Ca、Zn、Cu 或 Co。这些离子可以盐的形式存在，该盐的许多例子是已知的，例如与任何无机酸如 HCl 或 H_2SO_4 ，或者与有机酸如乙酸、柠檬酸、葡糖酸、谷氨酸、马来酸、苹果酸或琥珀酸形成的盐。该类型的优选成分为葡糖酸钙。该成分的一般剂量为 1~1000 mg/kg/天。

可为根据本发明的药物的基本成分的第三种材料可以是能增加细胞膜的透性或增强转运的试剂，如通过对受体起作用。该材料可增强需治疗的细胞接收其他活性材料或包括在新型药物中的材料的能力，尤其是在对人的治疗中（在兽医学中这一点可能不是必需的）。该类型的优选试剂为胰岛素或生长激素。胰岛素的一般剂量为 1~1000 IU/kg/天。

可为根据本发明的药物的基本成分的第三种材料也可包含抗组胺剂。此类材料不仅可防止或减少异常反应，尤其是变态反应，而且可防止阻断转运的物质的累积，如通过结合到细胞膜受体。

如本领域中普通技术人员所公知的，抗组胺剂通过与肥大细胞和

嗜碱性粒细胞释放的组胺竞争组胺受体而发挥作用，该受体位于眼、鼻、支气管气道和皮肤的粘膜上。抗组胺剂结合到受体上并防止组胺的附着，因而阻断了组织中组胺的作用。抗组胺剂药物抵消了在变态反应和感冒中组胺产生的生理学作用。

可将抗组胺剂分为传统的抗组胺剂和非镇静性的抗组胺剂。有许多此类化合物的例子，包括阿伐斯汀、阿扎他定、氮 斯汀、溴苯那敏、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、富马酸氯马斯汀、赛庚啶、苯海拉明、多塞平、羟嗪、非索非那定、氯雷他定、美克洛嗪、苯茚胺、异丙嗪、美吡拉敏和曲普利啶。

本发明所用的一种优选材料是马来酸氯苯那敏。这一成分的适当剂量为 0.1~50 mg/kg/天。

依赖于预定的作用、制剂的特性、给药途径以及其他本领域中技术人员所公知的因素，本发明的药物可包含其他成分，这在医学中是常规的。因而，例如该药物可在水中配制，如提供适合于注射的水溶液或悬浮液。理想的是可在任何此类制剂中包含一种或多种额外的物质，该物质有助于活性成分的溶解或悬浮，如有机溶剂或极性溶剂。该组合物可包含常规的赋形剂如苯酚（它起防腐剂的作用）。

理想的是可包含一种抗刺激剂。已发现这些作用可通过使用天然物质来提供，如复合植物 *Matricaria chamomile* 的干燥花序或其中的一种或多种材料，包括挥发油、azolene、春黄菊酸（*anthemic acid*）、芹菜苷配基、糖苷和其他物质。Azolene 具有抗炎的性质，可减轻变态反应并强化再生过程。芹菜苷配基（4',5,7-三羟基黄酮）具有强的解痉作用。黄酮逆转了毛细血管脆性；此类成分可抑制异常的化学递质。

本发明的组合物可以本领域技术人员所公知的方法来配制。应该使用药学上可接受的成分。术语“药学上可接受的”指那些从药理学/毒理学观点看患者可接受的，以及从物理学/化学的观点看制造药物的药剂师可接受的性质和/或物质，这考虑了如制剂、稳定性、患者可接受性和生物利用率等因素。

含有活性成分的药物组合物可采用适合于口服的形式，如作为片剂、药片、锭剂、含水或油质悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊、或糖浆或酞剂。此类组合物可含有一种或多种选自甜味剂、增香剂、着色剂和防腐剂的试剂，以提供药物上精制且美味的制剂。片剂含有活性成分与无毒的药学上可接受的赋形剂的混合物，其中的赋形剂为：例如惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂如玉米淀粉或褐藻酸；粘合剂如淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。该片剂可为无包被的，或可用已知技术来包被以延迟其在胃肠道内的崩解和吸收，从而在较长的时期内提供持续的作用。例如，可采用时间延迟材料如硬脂酸甘油酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可被包被以形成渗透性治疗片剂以控制释放。

用于口服的制剂也可以明胶硬胶囊的形式存在，其中的活性成分是与惰性固体稀释剂混合的，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土，或者以明胶软胶囊的形式存在，其中的活性成分是与水或油介质混合的，如花生油、液体石蜡或橄榄油。

含水悬浮液可含有与适当的赋形剂混合的活性材料。此类赋形剂为悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、褐藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂，如天然存在的磷脂如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物如十七烯氧基鲸蜡醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，如聚氧乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。含水悬浮液也可含有一种或多种防腐剂，例如乙基或正丙基对羟基苯甲酸盐，一种或多种着色剂，一种或多种增香剂和一种或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油质悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油中而配制，如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或在矿物油如液体石蜡中配制。油质悬浮液可含有增稠剂如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂（如那些

在上文中阐明的)和增香剂以提供美味的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

通过添加水而适用于含水悬浮液制剂的可分散的粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂在上文中举例说明了。也可存在甜味剂、增香剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可水包油乳剂的形式。油相可为植物油如橄榄油或花生油,或者矿物油如液体石蜡,或它们的混合物。适当的乳化剂可为天然存在的树胶,如阿拉伯树胶或黄蓍树胶,天然存在的磷脂,如大豆、卵磷脂和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,如失水山梨糖醇单油酸酯,以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂和增香剂。

糖浆或酏剂可用甜味剂来配制,如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这样的制剂也可含有缓和剂、防腐剂以及增香剂和着色剂。该药物组合物可为无菌可注射的含水或含油悬浮液的形式。该悬浮液可用适当的分散剂或甜味剂和悬浮剂来配制,这些试剂的例子已经在上文描述过。无菌的可注射的制剂也可溶于无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液或悬浮液,例如溶于1,3-丁二醇的溶液。在可接受的载体和溶剂中,可采用的为水、林格溶液和等渗的氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为该目的,可采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸也可用于可注射的制剂中。

组合物也可以栓剂的形式进行药物的直肠给药。这样的组合物可通过将药物与适当的非刺激性的赋形剂混合而制备,该赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这样的材料为可可油和聚乙二醇。

对于局部的使用,适当的组合物是如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或悬浮液的形式。在本说明书中,局部应用包括漱口水和漱口剂。

如上所示,本发明的组合物可通过注射来给予。肌肉注射是优选

的，尽管任何肠胃外的给药都是合适的。

将组合物经口给药也是优选的。在该情况下，且在使用了增加透性试剂时，不应该在口服制剂中包括胰岛素。口服给药对于兽医学是特别优选的。

其他活性材料也可给予治疗对象。尽管不相信其它材料是必需的，但已发现某些类固醇和维生素(一般是经口给予的)可以支持或增强药物的作用。适当的类固醇激素在基本代谢物如维生素和氨基酸的协助下，通过使某些顺反子暴露可增加特定蛋白质的合成。适当的类固醇的例子为雌二醇、诺龙和雌三醇。也可给予维生素如 A、D 和/或 E。维生素 A 的功能可为保持上皮组织的完整性、在蛋白质合成中起作用及稳定细胞膜和亚细胞膜。

本发明的组合物可具美容用途，这是因为已发现当其作为药物使用时，可以恢复并诱导头发的生长。为该目的，局部组合物可为优选的。

根据本发明的组合物的治疗用途包括对上述病症的治疗(也可能是预防)。这些和其他的病症包括局部病症如牛皮癣、硬皮病和天疱疮，感染性支气管炎，癌包括肉瘤(如卡波西肉瘤)、白血病、皮肤癌和其治疗在下文明确阐明的癌，以及 AIDS。对于白血病的治疗，该组合物可通过给予生长激素而作补充。更通常地，它可被用于增生性和病毒性病症的治疗，尤其是那些与 DNA 或 RNA 病毒相关的。对 RNA 病毒的作用可能是直接的，但对 DNA 病毒和癌的作用至少可能是渐进性的。该药物也可用于其他遗传病的治疗，如运动神经元疾病和多发性硬化。

在对癌的治疗中，已发现该药物可促进患者的生活质量，而不必要减小肿瘤的大小。例如，它促进了具有以下阶段的康复过程：

- (i) 肿瘤转移和生长停止(且肿瘤块可能开始减小)；和
- (ii) 肿瘤通过纤维化过程转变为坚硬的稠密体，并从周围的正常组织分离，这使得肿瘤易于经外科手术去除。

似乎该药物是通过使身体细胞正常化而间接影响免疫系统的。它

在其抗病毒的活性中显然具有直接和间接两种作用，这通过它对 RNA 病毒的迅速的直接作用和它对 DNA 病毒和癌的直接和间接作用来证实。它显然使另外的异常遗传材料正常化了；该作用可为化学的和功能性的。而且似乎大多数细胞成分成为药物的目标，尤其是细胞表面受体和遗传材料。尽管对细胞有作用，但没有探测到不利的副作用，即使是在对癌患者治疗超过 18 个月之后。

对于 AIDS 的治疗，患者可能含有人反转录病毒 (HRV)；这显示对本领域技术人员显而易见的人免疫缺陷病毒类型 I 或其株系，它们属于相同的病毒科且在人体中产生与各种人反转录病毒相似的生理学作用。

要治疗的患者包括以下个体：(1) 被一种或多种人反转录病毒株系感染的，如通过血清中可测量的病毒抗体或抗原来确定的，和 (2) 具有 AIDS 定义的感染症状，如 (a) 播散性组织胞浆菌病，(b) 异牛皮癣 (isopsoriasis)，(c) 支气管和肺念珠菌病，包括肺囊虫性肺炎 (d) 非何杰金淋巴瘤或 (e) 卡波西肉瘤，或者在外周血中绝对 CD 淋巴细胞数量少于 $200/\text{mm}^3$ 。

HIV-阳性但无症状的患者一般应该用较低的剂量治疗。ARC (AIDS 相关的复合体) 和 AIDS 患者一般应该用较高的剂量治疗。

可能期望到的是，用于本发明的成分可与其他抗病毒试剂如 AZT、ddI、ddC、3TC、d4T 或非核苷的抗-AIDS 试剂结合给药 (或同时、伴随或相继给药)。

如在此处描述的，对 AIDS 的治疗指对 HIV 病毒的抑制，并且依赖于感染的个体而有变化。对于 HIV-阳性 (感染的) 但无症状的个体，该药物可延迟或防止症状的发作。对于 HIV-阳性且有症状的个体，以及为前-AIDS 或 ARC 患者的个体，该药物可延迟或防止“成熟 AIDS”的发作。对于具有“成熟 AIDS”的个体，该药物可至少相当地延长这些个体的生存期。

该药物也可用于治疗其它病毒性病症。例如，该病毒可为冠形病毒，如在 SARS (严重急性呼吸系统综合症) 病例中的。此外，如上

所述，它在兽医学中也有用，如在家禽疾病如新城疫和禽痘中。

尽管已经对某些材料的适当剂量给出了一些指标，但精确的剂量和给药频率依赖于几个因素。这些因素包括所用的特定成分、所治疗的特定病症、病症的严重程度、特定患者的年龄、体重和总体身体状况，以及该个体可能服用的其他药物，这些是本领域技术人员所公知的。

下面的实施例阐明了本发明。

实施例 1 - 药物

配制了下列物质：

1. 复合植物 *Matricaria chamomile* 的干燥花序 100 g
2. 无致热原的蒸馏水 2.0 升
3. 苯酚 7.5 ml
4. 抗坏血酸（维生素 C） 27500 mg
5. 葡糖酸钙（离子化的钙） 75625 mg
6. （胰岛素）生物合成的胰岛素的中性溶液 750 IU
7. 马来酸氯苯那敏 1250 mg
8. 维生素 B1（盐酸硫胺素） 1250 mg
9. 维生素 B2（核黄素磷酸钠） 683.75 mg
10. 维生素 PP（烟酰胺） 5000 mg
11. 维生素 B6（盐酸吡哆醇） 500 mg
12. 维生素 B5（D-泛酸） 750 mg

将 2 升无致热原的蒸馏水注入一个大烧杯中，该烧杯预先清洁和用无致热原的蒸馏水洗涤，然后在烤箱中于 125℃ 灭菌 1 个小时。

将复合植物 *Matricaria chamomile* 的干燥花序用冷的无致热原的蒸馏水彻底洗涤。将洗涤后的花序加入到烧杯中的水中，然后加热并搅动直到温度达到 95℃。

当温度接近 35℃ 时，将烧杯的内容物经三层滤纸（预先用无水乙

醇洗涤)过滤。在另一个无致热原的无菌烧杯中收集滤液。将葡糖酸钙和抗坏血酸(维生素 C)加入到烧杯中并搅动。再次将烧杯的内容物经三层滤纸(该滤纸预先用无水乙醇洗涤)过滤。将 7.5 ml 预热至 65℃的石炭酸(其熔点为 63℃)加入到烧杯的内容物中并充分搅动。当温度接近 10℃时,将维生素 B1、B2、PP、B6 和 B5(Becozyme)、马来酸氯苯那敏(Allerfin)和生物合成的胰岛素的中性溶液加入到烧杯的内容物中并充分搅动。

将合成的药物注入到用作静脉内输液的 5.0 ml 的小瓶或安瓿中,或者 100 ml 或 50 ml 的大瓶或瓶子中。该药物适合于作为注射试剂。

制备春黄菊提取物的优选方法如下:

将具有合适质地(即不太干)的春黄菊花轻轻压过 850mm 筛子以除去尘土,然后捡出绿叶。抛弃尘土和颗粒后,将留在筛子上的花序在两手间搓,以使黄色颗粒从花序中释放。使所述颗粒通过 850mm 筛子以除去大量不需要的花序,然后再用 850mm 筛子筛三次,从一边到另一边剧烈摇动,以除去较轻的不需要的组分。所得的组分是黄色的并且稍带光泽。

在 3 升的干净玻璃烧杯中,向 100g 组分加入大约 2 升无致热原的注射用无菌水,搅拌混合。用热的平板将产物加热至 95℃,然后冷却至大约 35℃,将提取混合物通过 355mm 筛子以除去颗粒。滤液通过 0.2μm 灭菌滤器,得到所需的春黄菊提取物液体。

治疗实施例

对于平均体重 75 千克的治疗对象(治疗对象体重 50-100 kg),上述的药物以 5 ml 的剂量每日两次(每 12 小时 5 ml)经肌肉给药。该剂量可根据体重计算为每日两次 0.072 ml/kg 体重。

每周单独给予雌二醇(5 mg)和维生素 A(40000 IU)。另外,每天单独给予患者雌三醇(0.5 mg)。最后,每 20 天单独给予患者癸酸

诺龙 (Deca durabolin) (25 mg)。

在各种健康动物和人体模型中，已证明该方案是安全的。根据本发明的治疗已在许多病例中成功。这包括下列类型的患者：

a. 终末期癌症患者。

b. 不同类型病毒性疾病的患者。

c. 患有除癌以外以遗传障碍为病因的疾病的患者，如牛皮癣、天疱疮、进行性全身性硬化症、儿童中的亚急性硬化性全脑炎 (SSPE) 和运动神经元疾病。

已接受治疗的特定患者为 10 个具有下列病症的独立的患者：

(1) 胰头部癌，转移到局部淋巴结和肝，其在胰体部有一个大的囊肿 (100 x 125 mm)；转移到大多数骨骼区域；皮肤上遍布渗出性湿性鳞屑，诊断为疱疹性湿疹；腹水。

(2) 甲状腺滤泡样癌，转移到右髂骨；治疗后，转移增加到包括右股骨的大转子、颅骨和包括左侧脊椎的骨骼的其他部分。

(3) 低分化的下颌骨鳞状细胞癌。

(4) 低分化的淋巴型恶性淋巴瘤或淋巴肉瘤。

(5) 小脑星形细胞瘤 (一种分化良好的低级小脑星形细胞瘤，组织学分级 1-2)。

(6) 膀胱乳头状移行细胞癌，已转移到全身骨骼。

(7) 天疱疮。

(8) 胰头部癌，在肝门多发转移，肝内和肝外胆管梗阻。

(9) 进行性全身性硬化症 (硬皮病)。

(10) 会厌的喉表面和右侧假声带上的鳞状细胞癌 (延伸到会厌前间隙和会厌谷的声门上区的侵袭性鳞状细胞癌)；右侧声带运动受限 (先前的左侧胸廓切开术)。

该硬皮病患者的抗-核抗体测定 (用免疫荧光) 在治疗前是阳性的，在治疗后是阴性的。

下面是更完整的病例研究。

实施例 A

患者为男性，41 岁。根据其外科医生的医疗报告，该患者陈述具有梗阻性黄疸伴有渐进性体重减轻、腿部水肿、可触到的胆囊和腹水的病史。超声检查显示除胆囊之外，肝脏增大，肝内和肝外胆管扩张。对患者做了手术，且术中发现：胰头部晚期癌，直径 50-75 mm，直径约 100-125 mm 的大胰腺囊肿，在局部淋巴结有继发，位于肝右叶下表面的 20 x 20 mm 的肿块，以及胆囊和胆管扩张。实行了姑息操作（围绕 T 形管夹（T-tube splint）的侧对侧胆总管十二指肠吻合术和结肠后的胃空肠吻合术）。淋巴结的病理报告为转移性腺癌。实施了化学疗法，但转移病灶增加且伴随健康状况恶化和严重的消瘦而没有任何益处。

当根据本发明进行治疗时，患者渐渐好转，且胰腺、肝脏、淋巴结、其他内脏、骨骼和身体其他部分的所有肿瘤都消失了。腹水消失了，并且在 2 个月内皮肤恢复正常。在治疗 15 个月之后患者完全治愈了。

实施例 B

患者为 8 岁的男孩，诊断为脑枕区肿瘤。将该肿瘤切除并做组织病理学检查；它是一种分化良好的低级小脑星形细胞瘤，组织学分级 1-2。在切除肿瘤之后，在脑室内间隙引入颅内导管以进行引流。然后患者出院并给予深度 X-射线治疗，但其总体健康状况恶化了。曾预计他会死亡。

当根据本发明进行治疗时，该儿童总体健康状况渐渐改善，且头发重新长出。一年之后，所有检查和研究证明该患者完全治愈了。5 年后，他的情况正常。

实施例 C

患者为女性，45岁。她接受了溶骨性病变的手术，在X线片中发现该病变存在于右髌骨，就在髌白上方。对从该病变处所取样本的组织病理学检查显示了位于骨中的转移性滤泡样癌，其与甲状腺起源相一致。对患者进行了碘放射治疗，但是在右股骨大转子出现转移病变，并进而出现于颅骨中。甲状腺切除没有发现原发病灶。得出结论为原发病灶是隐伏的。

根据本发明进行治疗后，该病变逐渐消退，且在肿瘤消退后各处病灶的骨基质再生了。新骨的基质重新形成，重新钙化，患者完全治愈。超过4年没有复发，且该患者现在很健康。

实施例 D

一名男性患者，62岁，注意到下颚门牙松动并且牙龈肿胀。就诊后，将他两颚的牙都完全拔除了。从门牙区肿胀组织所做的组织病理学活检显示低分化的鳞状细胞癌。经放射学发现在骨上遍布多发溶骨性病变，所以决定去除下颚的下颌骨。该患者拒绝插入人工的（铂）下颌骨。

开始本发明的治疗后，患者的健康状况渐渐改善。溶骨性病变消退，由手术和溶骨性病变所导致的骨缺损通过天然的骨形成而重新形成。X线片中显示在治疗开始约5个月之后没有溶骨性病变残留。全身的骨骼检查、胸部X-射线、对腹部和盆腔内脏的超声检查和对血液的所有血液学和生物化学检查都证明是正常的。在少于6个月内即痊愈了。

实施例 E-G

治疗了3个AIDS患者。

第一个患者表现出多年持续的持续性全身淋巴结病（PGL）；严重

的体重减轻；由于溃疡性结肠炎而开始的、且具有 10 年缓解和恶化病史的慢性血性腹泻；严重的疲劳，这使他不能行走几米；以及显著的口和舌鹅口疮（念珠菌性口炎），在颊部有一些丘疹，并且伴随有食管念珠菌病的严重症状如咽下困难。

这些发现伴有以下体征和症状：除了由于严重的食管疼痛所导致的进食恐惧症以外的食欲丧失；性欲缺乏，伴随有阳痿；恶病质表现；左手和双脚的真菌感染，导致有害的瘙痒症；由于甲癣感染所导致的指甲肮脏、加厚、有鳞屑、恶化和易碎；持续时间超过 2 年的疼痛的和触痛的肝肿大（肝增大至右肋以下约 4 指）；呼吸时两侧乳房区域的中度胸痛及在吞咽甚至流体时的胸骨后疼痛；以及不良心理感受并伴有失眠。

曾用抗病毒药物叠氮胸苷、其他的抗病毒药物和许多抗生素来治疗该患者。他在短期内从抗病毒药物中获得了一些好处。在此类治疗中他总体健康回复原状。

第二个患者表现出：持续几年的 PGL；慢性血清血液样的尿道排出物；阴茎的带状疱疹感染（带状疱疹），导致巨大的病损和瘻形成；性欲下降；以及不良的心理状态。

第三个患者表现出：呼吸急促（呼吸有点困难）；疲劳；以及鼻右侧泪管上方、右眼内侧角下 10 mm 处的慢性脓肿。该脓肿不能通过抗生素的局部和全身使用以及局部的抗菌剂来分解或治愈。

在根据本发明治疗 4 周后，所有以上给出的体征和症状都消失了，除了一些例外。因而，淋巴结没有完全溶解，但其大小减少到约三分之一，且变得柔软而不是韧的，可移动的而不是固定在下方的组织上。已经恶化的指甲没有完全恢复正常，但新生长的部分不受真菌感染。阴茎的疱疹囊泡消退了，只再出现过两次且无疼痛，然后完全消失不再复发。

10 周后，淋巴结完全消失。指甲的真菌感染已消失，因而新生长的部分十分干净、健康和有光泽（无局部用药）。疱疹囊泡已消失而不再复发。

血液学

治疗前的嗜中性粒细胞/淋巴细胞的比率为 1: 2。在治疗中对该比率进行监控；在 3 个患者中该比率变为几乎可接受的比率 2: 1。

在 3 个患者中嗜中性粒细胞和淋巴细胞两者的总数恢复到其正常范围了。

总的 WBC 数目、总的 T-淋巴细胞数目和 T4-淋巴细胞数目都增加到正常水平了。

全身的生物化学

在治疗后，酶 GOT (AST)、GPT (ALT)、碱性磷酸酶、酸性磷酸酶和血清淀粉酶都减少到其正常水平了。

免疫球蛋白尤其是 IgG 和 IgA 也都减少到其正常范围了。

抗体血清水平

在不同日期，在 3 个患者中测定了 HIV 抗体血清水平，患者的阈值（相对荧光值）逐步减少，如下：

时间	0	7 天	3 个月
第一个患者	33.1	29.5	22.7
第二个患者	36.6	32.5	21.7
第三个患者	26.3	22.2	20.2

HIV-RNA

为了估计 HIV-RNA 的量，用 RT-PCR 来研究血液样品，该样品是在治疗前以及其后多次从 3 个患者中取得的。

在 70 天的治疗之后，可探测到与 HIV-1 正对照条带相同的位置有 HIV 条带存在。在一个患者中，结果显示病毒 RNA 浓度大大地减少到非常低的水平，其条带几乎不可见。在另外 2 个患者中，病毒的负载量减少到在治疗开始时所测得的量的仅仅 50%。病毒 RNA 的浓度极大地减少了。

在大鼠中已经完成了单一剂量的急性毒性检验。将雄性和雌性大鼠随机进行 25 μ l 的肌肉单一剂量注射。研究了 20 只动物。给 5 只大鼠/性别/组别服了药。在注射后 24 小时和 14 天将它们处死。

选择剂量水平来模拟在迄今为止治疗的患者中所用的剂量。在任何研究的动物中没有毒性症状的报道。在该急性阶段没有死亡的报道。在任何动物的尸体剖检中没有观察到肉眼可见的器官变化或损害。动物的体重没有受到药物的影响。

测定

初步结果已显示在肿瘤细胞增殖测定中，药物以浓度依赖性方式抑制了癌细胞系的生长（平均 IC70: 1.1 vol%）。已证明对肺、乳房和黑素瘤癌细胞系具有选择性。

在肿瘤干细胞测定中，药物以浓度依赖性方式抑制了外植的人肿瘤细胞的生长（平均 IC70: 1.6 vol%）。已证明对肺、乳房和黑素瘤癌具有选择性，进一步证实了增殖抑制测定的结果。此外，在 2/3 的胰腺肿瘤、1/2 的胃肿瘤和 1/4 的结肠肿瘤中发现了显著的生长抑制。