

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780001909.7

[51] Int. Cl.

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 131/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 101365464A

[22] 申请日 2007.1.5

[21] 申请号 200780001909.7

[30] 优先权

[32] 2006.1.5 [33] GB [31] 0600134.1

[86] 国际申请 PCT/GB2007/000022 2007.1.5

[87] 国际公布 WO2007/077452 英 2007.7.12

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.4

[71] 申请人 维尼克生物技术有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 保罗·杰勒德·约瑟夫·麦克罗利
安东尼·阿特金森

[74] 专利代理机构 江门嘉权专利商标事务所有限公司

代理人 喻新学 张 萍

权利要求书 6 页 说明书 15 页 附图 3 页

[54] 发明名称

一种环氧化合物的应用

[57] 摘要

本发明涉及一种环氧化合物的应用，特别是一种从斑鸠菊科种子提取的斑鸠菊酸的环氧化合物如油、酯和蜡的用途，用于治疗哺乳动物皮肤损伤的组合物中，该损伤可以是由疾病或创伤引起。

1. 一种环氧化合物的应用，该环氧化合物是从斑鸠菊科种子提取得到，其特征在于该环氧化合物可作为治疗哺乳动物皮肤损伤的组合物的用途。
2. 根据权利要求1所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述治疗为将该组合物敷于皮肤损伤表面。
3. 根据权利要求1或2所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于该组合物为用于治疗由皮肤病引起的损伤的药剂。
4. 根据权利要求3所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述皮肤病为牛皮癣、皮炎、溃疡或湿疹。
5. 根据权利要求1或2所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述组合物为药剂且该损伤为创伤。
6. 根据权利要求5所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述创伤为擦伤、切伤、抓伤或烧伤。
7. 如上述权利要求中任一项权利要求所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述环氧化合物为从斑鸠菊科种子得到的油、酯或蜡，或所述油、酯或蜡的一种组分。
8. 根据权利要求7所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述环氧化合物为从斑鸠菊科种子得到的斑鸠菊油或斑鸠菊油的一种组分。
9. 根据权利要求8所述的一种环氧化合物的应用，其特征在于所述斑鸠菊油为纯化斑鸠菊油。
10. 一种如权利要求1至9中的任一项所述的一种环氧化合物的应用，该环氧化合物是从斑鸠菊科种子提取得到，其特征在于该环氧化合物用于在制备通过敷于哺乳动物皮肤损伤表面以治疗的润肤组合物中，或用于在

通过敷于哺乳动物皮肤表面以防止或减少该皮肤损伤复发的预防性治疗中。

11. 一种剂型，其特征在于包括从斑鸠菊科种子得到的植物原料、植物原料药和/或植物成分。
12. 根据权利要求 11 所述的一种剂型，其特征在于该剂型适用于敷于哺乳动物皮肤损伤表面的治疗。
13. 根据权利要求 12 所述的一种剂型，其特征在于该剂型用于由皮肤病引起的损伤的治疗。
14. 根据权利要求 13 所述的一种剂型，其特征在于该皮肤病为牛皮癣、皮炎，溃疡或湿疹。
15. 根据权利要求 12 所述的一种剂型，其特征在于该剂型用于损伤为创伤的治疗。
16. 根据权利要求 15 所述的一种剂型，其特征在于该创伤为擦伤、切伤，抓伤或烧伤。
17. 根据权利要求 11 至 16 中任一项所述的一种剂型，其特征在于该植物原料、植物原料药或植物成分包括从斑鸠菊科种子得到的环氧油、酯或蜡，或所述油、酯或蜡的环氧化合物组分。
18. 根据权利要求 17 所述的一种剂型，其特征在于该环氧化合物为从斑鸠菊科种子得到的环氧油或所述环氧油的环氧化合物组分。
19. 根据权利要求 18 所述的一种剂型，其特征在于该斑鸠菊油为纯化斑鸠菊油。
20. 根据权利要求 11 所述的一种剂型，其特征在于该剂型可用于为防止或减少皮肤损伤复发而敷于哺乳动物皮肤表面的预防性治疗。

21. 一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于通过对哺乳动物敷用从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物来治疗哺乳动物皮肤损伤。
22. 根据权利要求 21 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于该治疗为把该化合物敷于该损伤表面。
23. 根据权利要求 21 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于该损伤由皮肤病引起。
24. 根据权利要求 23 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于该皮肤病选自牛皮癣、皮炎、溃疡或湿疹。
25. 根据权利要求 21 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于该损伤为创伤。
26. 根据权利要求 25 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于该创伤选自擦伤、切伤，抓伤或烧伤。
27. 根据权利要求 21 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于所述环氧化合物选自均从斑鸠菊科种子得到的油、酯和蜡，以及所述油、酯和蜡的组分及其混合物。
28. 根据权利要求 27 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于所述环氧化合物为从斑鸠菊科种子得到的斑鸠菊油或其组分。
29. 根据权利要求 28 所述的一种治疗哺乳动物皮肤创伤的治疗方法，其特征在于所述环氧油为纯化斑鸠菊油。
30. 一种防止或减少哺乳动物皮肤损伤复发的方法，其特征在于通过预防性外敷含有从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物的润肤组合物来防止或减少哺乳动物皮肤损伤复发。
31. 一种润肤组合物，其特征在于含有从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合

物。

32. 一种润肤组合物的应用，其特征在于该润肤组合物含有可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物，用于敷于受损伤的哺乳动物皮肤表面的治疗，或敷于哺乳动物皮肤表面以防止或减少该皮肤损伤复发的预防性治疗。
33. 一种蛋白质，其特征在于其具有至少一个与其结合的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。
34. 根据权利要求 33 所述的一种蛋白质，其特征在于至少一个所述环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯是从斑鸠菊科种子提取得到的。
35. 一种改变蛋白质的大小、免疫原性或生物半衰期的方法，其特征在于将至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯与该蛋白质键合。
36. 根据权利要求 35 所述的一种改变蛋白质的大小、免疫原性或生物半衰期的方法，其特征在于该蛋白质在 $\text{pH} > 7$ 条件下实施与该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯键合的过程。
37. 根据权利要求 35 或 36 所述的一种改变蛋白质的大小、免疫原性或生物半衰期的方法，其特征在于至少一所述环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯是可从斑鸠菊科种子提取得到的。
38. 一种化合物，其特征在于包括与至少一环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯键合的生物活性分子。
39. 根据权利要求 38 所述的一种化合物，其特征在于至少一个该环氧油、蜡或脂肪酸酯是可从斑鸠菊科种子提取得到的。
40. 一种制备缓释性的生物活性化合物的方法，其特征在于包括将该生物活性化合物键合于至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。

41. 根据权利要求 40 所述的一种制备缓释性的生物活性化合物的方法，其特征在于该生物活性化合物键合于至少一个可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。
42. 一种从斑鸠菊科种子提取得到的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯的用途，其特征在于所述环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯作为生物活性分子的缓释工具。
43. 一种从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物在制备用于治疗哺乳动物皮肤损伤的组合物中的应用，其特征在于该损伤为创伤如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。
44. 根据权利要求 43 所述的一种从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物在制备用于治疗哺乳动物皮肤损伤的组合物中的应用，其特征在于所述治疗是在损伤表面敷用所述组合物。
45. 一种润肤组合物，其特征在于其包含从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物。
46. 一种如权利要求 45 的组合物中的应用，其特征在于应用于在哺乳动物皮肤外敷以防止或减少最初由创伤如擦伤、切伤、抓伤或烧伤引起的皮肤损伤复发的预防性治疗。
47. 一种治疗哺乳动物皮肤损伤的方法，其特征在于对哺乳动物外敷从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物，所述损伤为创伤，例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。
48. 一种防止或减少哺乳动物皮肤损伤的复发的方法，其特征在于对哺乳动物皮肤预防性外敷包含有从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物的润肤组合物，所述损伤最初由创伤引起。

-
49. 一种治疗哺乳动物皮肤损伤的方法，其特征在于对哺乳动物外敷从斑鸠菊属植物提取得到的油，特别是来自斑鸠菊科种子的油，所述损伤为创伤如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。
50. 一种防止或减少最初由创伤引起的哺乳动物皮肤损伤的复发的方法，其特征在于通过对哺乳动物皮肤预防性外敷包含有从斑鸠菊属植物的润肤组合物，特别是来自斑鸠菊科种子的油。
51. 一种通过环氧化合物制备敷于哺乳动物皮肤损伤表面以达到治疗目的的组合物的应用，其特征在于所述损伤为发炎和/或感染。
52. 一种通过外敷包含有环氧化合物的组合物治疗哺乳动物皮肤损伤的方法，其特征在于所述损伤由皮肤发炎和/或感染引起。
53. 如以上权利要求中的任一项的应用、方法、组合物、剂型或生物制品药物，其特征在于该环氧化合物为斑鸠菊酸或斑鸠菊油。
54. 根据权利要求 53 的应用、方法、组合物、剂型或生物制品药物，其特征在于该环氧化合物为从斑鸠菊科种子提取的油。

一种环氧化合物的应用

技术领域

本发明涉及诸如油、酯和蜡的环氧化合物的应用，特别是一种从斑鸠菊科种子的斑鸠菊油中提起的环氧化合物的应用

背景技术

许多组合物的不可食用油可得自斑鸠菊属植物。自然界有许多不同品种的斑鸠菊属植物，可由这许多的植物得到油。通常将得自斑鸠菊属植物的油称为斑鸠菊油。本文中对斑鸠菊油的定义为由斑鸠菊属植物提取的油，而对斑鸠菊科油的定义为由斑鸠菊科植物提取的油。像其它植物油一样，斑鸠菊油含有甘油酯混合物，主要为甘油三酯，三种酯化在一个甘油分子上的脂肪酸的组合物。像其它蔬菜油一样，斑鸠菊油的组成可变化，取决于提取其的植物部位（根、叶、茎、种子等）。例如，得自斑鸠菊科种子的斑鸠菊科油不同于得自斑鸠菊科叶子的斑鸠菊科油。例如，得自斑鸠菊科种子的斑鸠菊科油含有浓度约为 50%至 80%的斑鸠菊酸，然而得自斑鸠菊科叶子的斑鸠菊属油含有浓度为 0.5%或更少的斑鸠菊酸。

斑鸠菊酸为一种环氧化脂肪酸，也称顺-12, 13-环氧-18 碳-顺-9-烯酸。

专利 W0 02/055011 披露了在囊泡、微团和配位剂生产中具有至少一种得自诸如斑鸠菊油的蔬菜油的脂肪酸链的双亲聚合物的应用。此文献未公开该斑鸠菊油是否斑鸠菊科油。

专利 W0 03/047499 披露了利用双亲化合物形成药物靶向中应用的囊泡

或脂质体。

专利 EP-A-1198237 公开了应用由驱虫菊（也称驱虫斑鸠菊）的种子得到的提取物，治疗例如脓疱病和痤疮以及真菌感染皮肤和指甲的皮肤病。

专利 US-A-5693327 公开了应用含驱虫菊的提取物的组合物，其组合物可以适于外敷的形式，用于治疗牛皮癣、湿疹和扁平苔藓。已知得自驱虫菊种子的油含有比斑鸠菊科油明显少的斑鸠菊酸。

专利 DD91617 公开了一种用于化妆、皮肤医学和清洁目的的可乳化油，该油包括植物油或动物油与油溶性乳化剂的混合物，该乳化剂具体为羟乙基化表面活性化合物和环氧化脂肪酸甘油三酸酯，例如环氧化大豆油。

发明内容

本发明者已惊奇地发现斑鸠菊科油和其它相类似的油和蜡有许多新的和意想不到的利用方式。

本发明，在其许多方面，如所附权利要求中规定的。

在第一方面，本发明提供在制备用于哺乳动物皮肤上损伤治疗的化合物中应用可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物。该治疗的较好方法是在该损伤表面敷用该化合物。

在另一方面，本发明提供包含可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物的润肤组合物。该润肤组合物可用于在哺乳动物皮肤损伤表面敷用的治疗。或者，该润肤组合物可用于在哺乳动物皮肤表面敷用以防止或减少该皮肤损伤复发的预防性治疗。

在另一个方面，本发明提供一种剂型，其可为包含得自斑鸠菊科种子的植物原料、植物药有效成分和/或植物成分的植物药。术语“药物”、“植物药”、“植物原料”，“植物药有效成分”和“植物成分”是本领域技术人

员所熟知的术语，但读者如有疑问应该参考专利 WO-A-05079823 中提供的术语定义，该有关定义通过引用并入本文。

在另一个方面，本发明提供了对哺乳动物外敷可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物治疗哺乳动物皮肤损伤的方法。

在另一个方面，本发明提供通过预防性外敷包含可从斑鸠菊科种子提取得到的环氧化合物的润肤组合物以防止或减少哺乳动物皮肤损伤复发的方法。

在具有上述方面的一个实施方案中，该皮肤损伤可由皮疾病引起。该疾病可以是一种感染，例如细菌感染、病毒感染或真菌感染。这样的皮肤病实例包括牛皮癣、皮炎、溃疡或湿疹。

在具有上述方面的另一个实施方案中，该损伤为创伤，例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。

该损伤可为皮肤炎症，例如可由感染或由例如烧伤的外伤引起。

在另一个方面，本发明提供具有至少一种与其键合的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯的蛋白质。较合适的是，该至少一种的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯是可从斑鸠菊科种子提取得到的。

在其它方面，本方面提供改变蛋白质的 i) 大小、ii) 免疫原性，或 iii) 生物半衰期的方法。这些方面的每一个中，该方法包括将至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯与该蛋白质键合。

在另一个方面，本方面提供包括键合至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯的生物活性分子的化合物。较合适的是，该至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯是可从斑鸠菊科种子提取得到的。

在另一个方面，本发明提供制备例如缓释型药用活性化合物（前体药

物)的生物活性化合物的方法,包括使生物活性化合物键合至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。

上述每一个方面中,该环氧化合物、油、酯或蜡从斑鸠菊科种子得到较好。例如,该环氧化合物、油、酯或蜡如同天然存在于从斑鸠菊科种子得到的斑鸠菊科油中。

在另一个方面,本发明提供在制备用于治疗哺乳动物皮肤损伤的组合物中应用可从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物,其中该损伤为创伤,例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。该治疗较好的方式是在损伤表面敷用该组合物。

在另一个方面,本发明提供包含可从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物的润肤组合物。该润肤组合物可用于通过对哺乳动物皮肤损伤表面敷用的治疗,其中该损伤为创伤,例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。此外,该润肤组合物可用于对哺乳动物皮肤表面敷用的预防性治疗以防止或减少最初由创伤,例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤引起的该皮肤损伤的复发。

在另一个方面,本发明通过对哺乳动物外敷可从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物提供治疗哺乳动物皮肤损伤的方法,其中该损伤为创伤,例如擦伤、切伤、抓伤或烧伤。

在另一个方面,本发明提供通过预防性外敷包含可从斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物的润肤组合物治疗哺乳动物皮肤以防止最初由创伤引起的哺乳动物皮肤损伤的复发的方法。

在另一个方面,本发明通过对哺乳动物外敷可从斑鸠菊属植物提取得到的油提供治疗哺乳动物皮肤上的损伤的方法,其中该损伤为创伤,例如擦伤、刺伤、刮伤或烧伤,

在另一个方面，本发明通过预防性外敷包含可从斑鸠菊属植物提取得到的油的润肤组合物，治疗哺乳动物皮肤以防止和减少最初由损伤引起的哺乳动物皮肤损伤的复发的方法。

在另一个方面，本发明提供作为抗炎症药的环氧化合物，例如通过可从诸如斑鸠菊科种子的斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物的应用。例如，本发明提供环氧化合物，例如通过可从诸如斑鸠菊科种子的斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物在制备一种通过在哺乳动物的皮肤损伤表面敷用以治疗的组成物中的应用，其中该损伤为炎症，例如烧伤，和/或由细菌引起的，例如痤疮、诸如湿疹的病毒或真菌感染。该环氧化合物可为斑鸠菊酸或斑鸠菊油，例如斑鸠菊科油。该环氧化合物为斑鸠菊科油。

在另一个方面，本发明提供通过对哺乳动物皮肤上的损伤表面敷用包括环氧化合物的组成物治疗皮肤损伤的方法，其中该损伤由皮肤的炎症和/或感染引起。该环氧化合物可为通过从例如斑鸠菊科种子的斑鸠菊属植物提取得到的环氧化合物。该环氧化合物可为斑鸠菊酸或斑鸠菊油，例如斑鸠菊科油。该环氧化合物以斑鸠菊科油较为合适。

当斑鸠菊油或斑鸠菊科油用于本发明时，可使用粗制斑鸠菊油或粗制斑鸠菊科油，但也可使用纯化斑鸠菊油或纯化斑鸠菊科油。还可通过提纯进一步加工粗制的或纯化油。提纯粗制的或纯化油可提供游离脂肪酸含量少于 0.25% 的油。

在本文中凡提及一种产品可由一种植物或其它指定源得到，则该产品由该植物或其它指定源获得较为合适。

本文所使用的术语“油”指不挥发性油。同样地，油为甘油酯的混合物，包括，例如甘油三酸酯、甘油二酸酯和甘油一酸酯。这样的油还可包

括部分游离脂肪酸和甘油。甘油酯分子为至少一个连接至甘油分子的脂肪酸。如本文所使用的，术语“油”还包含甘油酯，即单一类型的甘油酯组成的非混合油。

油中的甘油酯通常由脂肪酸组合而成。环氧油为包含某些含有环氧基团的脂肪酸的甘油酯的油。该油可包含不只一种类型含有环氧基团的脂肪酸。该油中较合适是至少 50%，更合适是至少 60%，更好是至少 70%，再更好是至少 75%，最好是至少 80%的脂肪酸链包含环氧基团。当术语“油”应用于非混合甘油酯时，该甘油酯分子包含至少一个含有至少一个环氧基团的脂肪酸。

包含该环氧基团的该脂肪酸可天然含该环氧基团，或通过人工环氧化改变该脂肪酸使其包含至少一个环氧基团。可使用本领域技术人员所知的标准技术对该脂肪酸进行环氧化反应。该脂肪酸天然含环氧基团较好。这样的脂肪酸包括，但不限于斑鸠菊酸。

该油以斑鸠菊科油较为合适。得自斑鸠菊科的斑鸠菊科油包含作为其主要脂肪酸的斑鸠菊酸为本领域所熟知。斑鸠菊科酸占由斑鸠菊科种子提取的斑鸠菊科油中的总脂肪酸的约 75%至 80%，其余为例如亚油酸、油酸和硬脂酸。

蜡为长链单羟基醇的脂肪酸酯。环氧蜡为该脂肪酸或醇链中的一个或两个包含至少一个环氧基团的蜡。该脂肪酸链包含至少一个环氧基团较为合适。

蜡通常包含醇脂肪酸酯的混合物。该蜡中的所有脂肪酸酯包含环氧基团较为合适。

所使用的术语“蜡”在本文中还包括仅含单一的单羟基醇的单脂肪酸

酯。

环氧蜡可天然或人工环氧化。天然环氧蜡为其中的该脂肪酸和醇链中的一个或两个天然地包含至少一个环氧基团的蜡。人工环氧蜡为其中的该脂肪酸和醇链中的一个或两个已人工改变以引入至少一个环氧基团。该酯可使用本领域技术人员所知的标准技术进行环氧化反应。

术语“脂肪酸酯”意为任何包括脂肪酸的酯。实例包括脂肪酸甲酯、乙酯或丙酯。环氧脂肪酸酯为其内的该脂肪酸包含至少一个环氧基团。

包含该环氧基团的该脂肪酸可天然包含环氧基团或通过人工环氧化改变该脂肪酸使其包含至少一个环氧基团。该脂肪酸可使用本领域技术人员所知的标准技术进行环氧化反应。该脂肪酸天然包含环氧基团较好。这样的脂肪酸包括但不限于斑鸠菊酸。

环氧基团为碳—碳—氧环，具有本领域技术人员所熟知的结构。该术语为本领域所熟知，且容易被本领域技术人员理解。

发明者曾发现环氧基团为环氧油、酯和蜡提供了很有用的特性，例如结合蛋白质的能力，使之在包括治疗皮肤病的医疗用途方面有用。

皮肤病为影响皮肤的疾病，包括但不限于牛皮癣、皮炎、溃疡和湿疹。

本发明还提供一种治疗皮肤病的方法，包括敷用环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯至需要其的对象。最好是环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯处于医药学上可接受的状态，可能已与载体或媒介物组合。

最好是该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯适于外敷。

本发明还提供该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯在制备用于治疗创伤的药物中的应用。

特别地，该药物最好是用于加强该创伤治愈过程。创伤为外部原因引

起的器官或组织的正常结构的破裂，该外部原因包括，例如擦伤、切伤、抓伤、戳破和烧伤。该药物最好是用于皮肤创伤的治疗。

本发明还提供包括对需要其的对象敷用环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯治疗创伤的方法。

该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯最好是处于医药学上可接受的状态，可能已与载体或媒介物组合。

该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯最好是用于外敷。

根据本发明的一个方面，提供结合了至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯分子的蛋白质。

该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯最好是根据与本发明的第一个方面的关系定义。

该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯最好是通过该环氧基团结合该蛋白质。该环氧基团最好是允许通过该蛋白质上的羟基、巯基或氨基键合该蛋白质。

通过将该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯连接到该蛋白质上，该蛋白质大小会增加，该蛋白质的免疫原性改变了、特别降低了，在例如将该蛋白质注入血流中时，其潜在半衰期改变了、特别增加了。

与该蛋白质结合的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯以多于 1 个合适，多于 2 个较好，多于 3 个更好，多于 4 个又更好，多于 5 个再更好，多于 6 个最好。

如本领域所熟知，蛋白质为氨基酸链。本文所使用的术语蛋白质包括任意长度的氨基酸链，并且包括还可另称为肽或多肽的分子。本发明涉及的蛋白质可为天然蛋白质或可为人造蛋白质。该蛋白质可糖基化。

如果该蛋白质是产生免疫性的，它特别有用。

本发明还提供结合了至少一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯分子的用于治疗用途的蛋白质。

本发明还提供改变蛋白质大小、免疫原性或生物半衰期的方法，该方法包括将一个或更多的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯分子在碱催化下键合到该蛋白质上。

术语“碱催化”意为在碱性 pH 即大于 7 的 pH 下实施该方法。较合适的 pH 为 8 至 12，8 至 11 更好，8.5 至 10.0 最好。

该方法在例如碳酸氢钠/氢氧化钠或碳酸盐等非活性缓冲液中实施较合适。

多于一个环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯分子键合到该蛋白质上较好。更好的是三个或更多个分子键合到该蛋白质上。

还提供改变蛋白质大小、免疫原性或半衰期的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯的应用。

免疫原性意为在将蛋白质或其它分子放入特定对象的身体内时产生免疫反应的倾向。该术语为本领域所熟知。能够改变蛋白质的免疫原性，特别是降低它，以便有用的蛋白质在不产生大的或有害的免疫反应下提供给个体是特别有用的。

生物半衰期是对蛋白质或其它分子保持可提供其生物功能的时间的测量，例如，当注入特定对象的血流内时。生物半衰期意为半数蛋白质分解所用时间。该术语为本领域所熟知。

在本发明的一个方面中，提供结合小分子的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。术语“小分子”指当将其引入身体内时马上有生物活性的分子，

例如药用活性化合物。该小分子最好是药用分子。这样的小分子包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、氨基水杨酸盐、阿霉素。

小的生物活性分子是通过该环氧基团键合到该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯上。

通过将该小分子连接到该环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯可改变其用途，例如该分子的体内释放特性。特别地，可能得到持续的或延长的释放，例如缓慢释放。

还提供治疗用的结合至小分子上的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯。本发明还提供在碱催化下通过将该分子结合到环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯改变分子的使用释放特性的方法。

术语“碱催化”意为在碱性 pH 下，即大于 7 的 pH 下实施该方法。该 pH 为 8 至 12 较好，8 至 11 更好，8.5 至 10.0 最好。还提供改变小分子的释放特性的环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯的应用。

任何引入身体内的小分子立即发生生物活性。将其共价键合至例如环氧油、环氧蜡或环氧脂肪酸酯等另一个分子上则该药不会马上生效，但随着身体中的酶水解该油与该药之间的键就产生活性，即其形成前体药物。

虽然不希望与该解释任意程度地捆绑在一起，发明者认为环氧化化合物的性能是归于该斑鸠菊酸本身和/或斑鸠菊酸的环氧化衍生物上的该环氧基团的存在。

斑鸠菊科油可从斑鸠菊科种子通过包括收获该种子及在压榨机内压榨该种子的过程提取。如此得到的油可通过例如过滤的纯化除去固体杂质，并且例如通过木炭可进一步纯化以便获得基本无色的油。该种子可收获后立即压榨，或在压榨前经过一个或多个处理步骤。例如，在压榨前，收获

的种子可经过热处理，例如将该种子与温度高于 50℃ 的水接触，水沸腾更好，进行一段时间，以足够将该种子的成分加热到高于 50℃ 的温度，高于 80℃ 更好；和/或可干燥该收获的种子至水含量占种子总重量的 10% 或更少。一个较好的工艺是该种子收获后与沸水接触至少 15 分钟，例如约 1 至 1.5 小时，干燥至水含量占总重量的 6-8%，随后压榨以释出该油。据认为该热处理过程引起脂肪酶失活。脂肪酶存在于斑鸠菊属种子中，并且已知其易分解三酰甘油以产出游离脂肪酸。本发明所使用的斑鸠菊油以包含总重量的不超过 5 % 的游离酸较为合适，游离酸少于总重量的 2% 更好。

附图说明

现仅参考附图例证性详细描述本发明，其中

图 1A 和 1B 为有牛皮癣的对象开始用斑鸠菊科油治疗后 1 天和 8 天所拍摄的照片。

图 2A 和 2B 为有创伤的对象在创伤产生的当天和开始用斑鸠菊科油治疗后 9 天所拍摄的照片。

图 3A 和 3B 为有溃疡的对象在开始用斑鸠菊属油治疗的当天和 11 天后所拍摄的照片。

具体实施方式

在如下实施例中，斑鸠菊科油意为由斑鸠菊科种子提取的斑鸠菊科油。

实施例 1：斑鸠菊科油的纯化

可经两次通过活性炭纯化 0.5 升粗制（黑色）斑鸠菊科油。将该炭（200 克）放于玻璃（或塑料）柱内，并允许该油以约 0.5 升/小时的流速流过。通过该柱后，可收集黄色斑鸠菊科油，可以相同流率再通过相同的柱获得完全的斑鸠菊科油脱色作用。该炭可为水族过滤器用的 Eheim 炭粒。

实施例 2：创伤治愈

在 2005 年 2 月，因菜刀的意外事件，在对象的左手经拇指底部产生 14mm 长的锋利伤口。该伤口清洁且开口，尽管使用了橡皮膏，但 48 小时后不能治愈，且仍出血。将约 0.25ml 纯化斑鸠菊科油擦进红肿的伤口内，再贴橡皮膏。24 小时后，除掉橡皮膏，注意到该伤口已经开始“接合”，且该开口截面的尺寸已经减少至 8.5 mm。再施用 0.25ml 斑鸠菊科油，并如前擦进伤口。不再贴橡皮膏。再过 48 小时后，注意到该伤口已经完全闭合，且该治愈正常地进行中。随后再施用 0.25ml 斑鸠菊科油并擦进伤口。再经 60 小时后完成治愈，仅留下薄银状疤痕。

实施例 3：创伤治愈

2005 年 5 月，撕裂的拇指甲（右手且从右至左）引起对象的指甲和肉之间出现 4mm 伤口。这样的伤口在过去一直是难以治愈的，且需几周时间。用棉签除去伤口处的血并尽可能地使该处干燥。施用 0.15ml 斑鸠菊科油，并贴橡皮膏盖住该处。77 小时后除去橡皮膏。该伤口已经有效治愈。所有流血停止，可观察到正常的痕线。该伤口开着，但没有发生问题。

实施例 4：创伤治愈

如图 2A 所示，对象在两个手指上有伤口。该对象每天一次或二次敷用少量斑鸠菊科油。9 天后，伤口已治愈，如图 2B 所示。

实施例 5：溃疡治愈

如图 3A 所示，对象在其腿上有溃疡。该对象每天一次或二次施用少量斑鸠菊科油。11 天后该溃疡已治愈，如图 3B 所示。

实施例 6：非特异性皮肤过敏治疗

在 2005 年 3 月，非特异性病毒感染后，对象的两条胳膊和两条腿发痒。施用所知的外用药例如 E45®、Eurax®和使用例如 Benadryl®和 Zirtek®的抗组胺基药物不能减轻该问题。因此胳膊和腿的一些区域被抓伤，并且露肉和红肿。将斑鸠菊科油倒在手掌上，并通过两种方式施用：(i) 每天一次，共三天，将斑鸠菊科油敷于破裂的抓伤的皮肤上。痒明显减轻（在 10 个单位的标度上由 7 至 3），且开口的皮肤损伤快速治愈。(ii) 在未破裂但发痒的皮肤处敷斑鸠菊科油。痒明显减轻（在 10 个单位的标度上由 8 至 2）。连续施用 4 天。当治疗停止时，在该作用区域没有再发痒。

实施例 7：牛皮癣治疗

对象在其胸上有中度牛皮癣发生。对象每天对该区域敷纯斑鸠菊科油。二天后，该区域停止发痒，并且 8 天后该牛皮癣实际上消失。图 1A 和 1B 显示最初施用斑鸠菊科油 1 天和 8 天后的牛皮癣状况。

实施例 8：蛋白质结合

斑鸠菊科油和其它环氧油及蜡中的天然环氧键允许碱催化 (pH9.0) 的通过蛋白质的羟基、巯基或氨基进行的蛋白质键合，例如牛或人的血清清蛋白、细胞色素 C 等。

通过该方式，可增加该蛋白质大小、降低其免疫原性（通过“伪装”

且随后调理作用减少)、改变注入血流中的蛋白质潜在半衰期。立体化学计算表明约 2 至 4 个甘油三酸酯分子可以结合到平均 35000 道尔顿的蛋白质链上。

碱催化的斑鸠菊科油与 BSA 的反应表明该蛋白质分子大小从约 67000 道尔顿增加至约 75000 道尔顿(通过高效液相色谱确定的),表明每个 67000 道尔顿的初始蛋白质结合了约 7 至 8 个甘油三酸酯分子。

按如下获得蛋白质结合: 5ml 的 5mg/ml 白蛋白(在 0.1M NaHCO₃ - NaOH 中, pH9.2 下)与 2.0ml 斑鸠菊科油在 25°C 下混合 24 小时, 连续搅拌。随后在 50mM 磷酸钾、pH6.9、100mM NaCl 平衡过的 sephacryl 5200 柱上用色层法分离该混合物。通过 UV 吸收检测该蛋白质峰, 收集并再用色层法分离以除去所有游离斑鸠菊科油痕量。

已知通过将分子结合到蛋白质上改变蛋白质大小和表面特性来改变蛋白质影响该蛋白质的免疫原性和半衰期。

实施例 9: 小分子结合

通常需要改进小分子药物在身体内的释放特性以得到持续的或延长的释放。又通过斑鸠菊科油的环氧化物可能得到含氨基、巯基或羟基(或其它适合的亲核)官能团的小分子的碱催化(pH 8.0 至 10.0)结合。该方法适用大范围的小分子。氨甲蝶呤实验表明通过该分子相对不活泼的氨基进行的结合发生在 pH 9.5。据分析, 共价键合似乎是在一个氨甲蝶呤分子与一个甘油三酸酯单元间发生。

按如下获得小分子结合: 利用 0.1M NaOH 缓冲至 pH 9.6 的 10ml 的 3mg/ml 甲氨蝶呤与 2.5ml 斑鸠菊科油在 25°C 下混合 24 小时, 持续搅拌。

随后旋蒸该混合物至 3.5ml，在 0.1M NaHCO₃、pH 8.5 条件下平衡过的 Sephadex G-25 柱上用色层法分离。第二次过柱后收集代表耦合了甲氨蝶呤的斑鸠菊科油的黄色峰，再次用色层法分离以确保纯度。质谱分析表明每个甘油三酸酯平均键合了一个甲氨蝶呤。

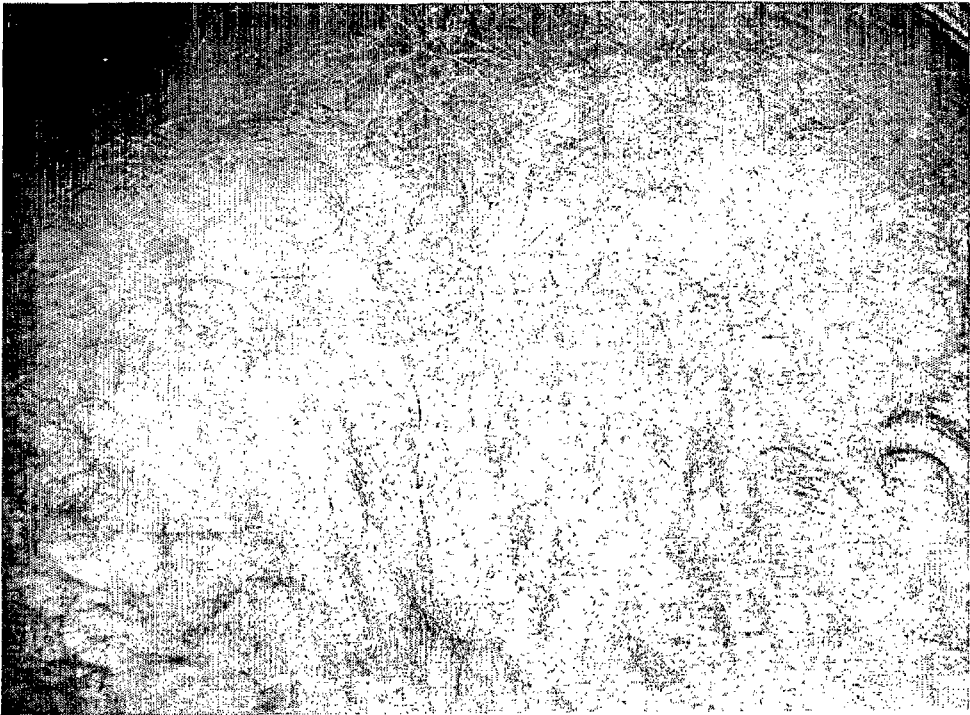


图 1A

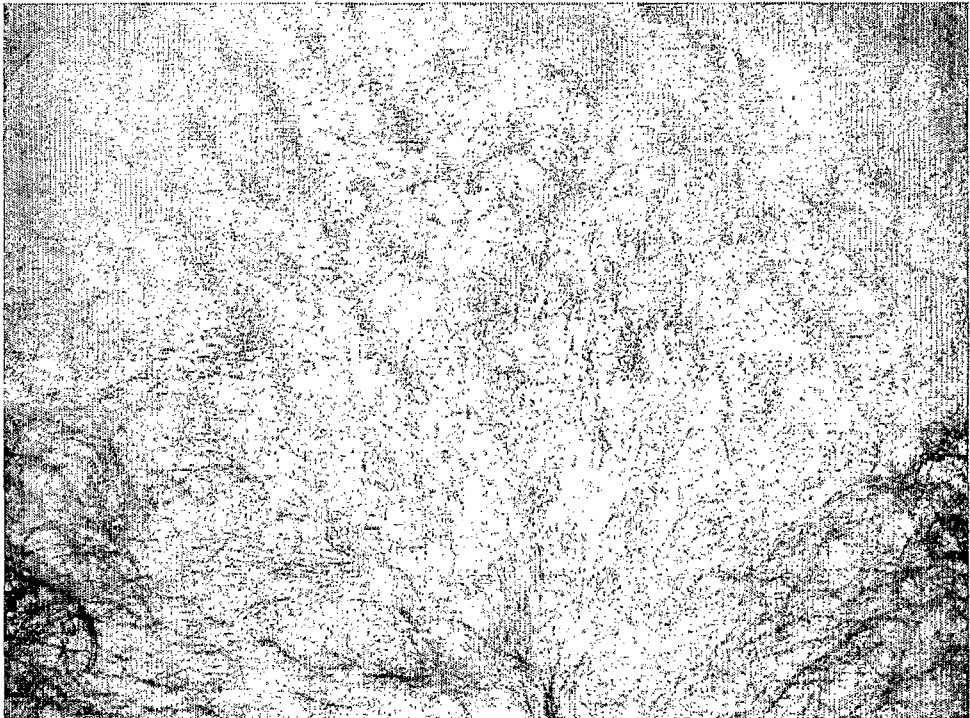


图 1B



图 2A

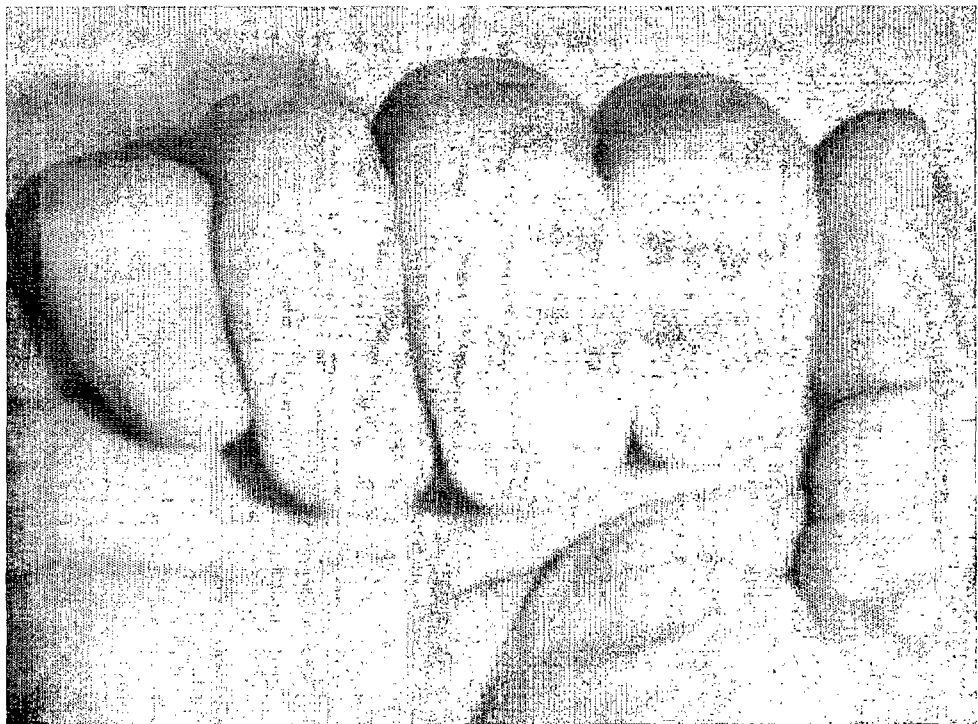


图 2B



图 3A



图 3B