



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103687606 B

(45)授权公告日 2018.08.17

(21)申请号 201280035451.8

A61K 36/23(2006.01)

(22)申请日 2012.05.15

A61K 36/24(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 36/28(2006.01)

申请公布号 CN 103687606 A

A61K 36/29(2006.01)

(43)申请公布日 2014.03.26

A61K 36/31(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 36/35(2006.01)

61/486,724 2011.05.16 US

A61K 36/48(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 36/49(2006.01)

2014.01.16

A61K 36/66(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 36/71(2006.01)

PCT/US2012/037974 2012.05.15

A61K 36/76(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 36/80(2006.01)

W02013/106068 EN 2013.07.18

A61K 36/808(2006.01)

(73)专利权人 豪斯生物药业公司

A61K 36/899(2006.01)

地址 美国俄克拉何马州

A61K 36/90(2006.01)

(72)发明人 托米·耶修达斯

A61P 11/00(2006.01)

菲利普·亚历克斯

A61P 11/06(2006.01)

迈克尔·森托拉

A61P 13/08(2006.01)

亚当·约书亚·佩恩

A61P 13/10(2006.01)

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

A61P 13/12(2006.01)

务所(普通合伙) 11201

A61P 15/00(2006.01)

代理人 李志东

A61P 17/00(2006.01)

(51)Int.Cl.

A61P 19/02(2006.01)

A61K 36/185(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

A61K 36/22(2006.01)

(56)对比文件

CN 101244221 A, 2008.08.20,

审查员 刘鑫

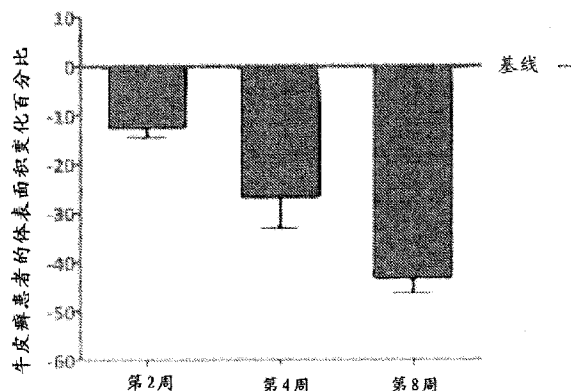
权利要求书1页 说明书39页 附图9页

(54)发明名称

特定草药制剂的治疗性组合物及其用途

(57)摘要

本文公开了开发用于处理急性和慢性炎症病状以及感染性疾病的草药制剂。所述制剂也可以与活性或非活性药物成分和/或药学上可接受的赋形剂组合。



1. 一种组合物, 包含占以下百分比 (w/w) 的从以下植物获得的植物提取物:

植物	百分比
毒参	12.1
北美金缕梅	8.9
毒葛	8.3
燕麦	6.8
北美黄连	6.0
垂序商陆	5.8
岩芥	5.1
银白杨	4.9
美洲山杨	4.8
血根草	4.5
欧洲小檗	4.1
林生玄参	4.0
小扁豆	3.7
洋菝葜	3.1
洋蓍草	2.5
欧洲七叶树	2.4
芥菜	2.3
洋甘菊	2.2
药蜀葵	2.0
西洋接骨木	1.9
虎儿草茴芹	1.1
药用白前	0.9
豆瓣菜	0.9
款冬	0.9
药用婆婆纳	0.8

2. 根据权利要求1所述的组合物在制备药物中的用途, 其中所述药物用于减少受试者的与皮肤病状相关的症状, 包括: 鉴定有需要的受试者以及向该受试者施用有效剂量的如权利要求1所述的组合物, 其中所述皮肤病状与寻常痤疮、牛皮癣、湿疹、异位性皮炎、瘙痒、红斑或表皮脱落相关。

特定草药制剂的治疗性组合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求由Payne等人于2011年5月16日提交的且名称为“THERAPEUTIC COMPOSITIONS OF SPECIFIED HERBAL FORMULATIONS AND USES THEREOF”的美国临时申请No.61/486,724的优先权,该美国临时申请包括附图在内以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及如下的领域:用于处理急性和慢性炎症病状以及感染性疾病的药物组合物,特别是包含草药制剂的制剂,以及其使用方法。

[0004] 发明背景

[0005] 数千年来,草药一直被用于医疗实践中。植物提取物的治疗用途已经发展了几千年。如青霉素(Penicillin)和紫杉酚(Taxol)的植物衍生疗法分别根本改变了与感染和乳腺癌所作出的斗争,从而表明了经由简单的反复试验所获得的并且通过将它们继续使用所证实的知识代表了一种有价值的资源,这种资源可能会引出新型的治疗或对发病机理的新的见识。在不断增加的公共利益的驱动下,卫生保健专业人员和医学研究团体已经开始在草药的治疗用途方面展示出极大的兴趣,草药的治疗用途代表了公共利益的一个迅速增长的领域(在2005年仅在美国就有超过3800万名使用者)。然而,对于大部分草药来说,仍存在与对它们的功效研究不足以及缺乏关于作用机制(MOA)的信息有关的问题,这显著地限制了它们作为有效的医疗替代方案的用途。缺乏关于草药的明确的分子机制会使得卫生保健专业人员和公众在即将决定使用草药作为潜在有效的医疗替代方案或选择方案,特别是用于慢性炎症病状的医疗替代方案或选择方案时受挫,在慢性炎症病状方面,可供使用的安全性治疗选择方案是有限的。

[0006] 发明概述

[0007] 本文公开了如下的组合物,所述组合物包含从选自以下的至少两种植物获得的植物提取物的混合物:洋蓍草(*Achillea millefolium*);欧洲七叶树(*Aesculus hippocastanum*);药蜀葵(*Althaea officinalis*);燕麦(*Avena sativa*);欧洲小檗(*Berberis vulgaris*);荠菜(*Capsella Bursa Pastoris*);岩荠(*Cochlearia officinalis*);毒参(*Conium maculatum*);小扁豆(*Ervum lens*);北美金缕梅(*Hamamelis virginiana*);北美黄连(*Hydrastis canadensis*);洋甘菊(*Matricaria chamomilla*);豆瓣菜(*Nasturtium officinale*);垂序商陆(*Phytolacca decendra*);虎儿草茜芹(*Pimpinella saxifraga*);银白杨(*Populus alba*);美洲山杨(*Populus tremuloides*);毒葛(*Rhus toxicodendron*);西洋接骨木(*Sambucus nigra*);血根草(*Sanguinaria Canadensis*);林生玄参(*Scrophularia nodosa*);洋菝葜(*Smilax medica*);款冬(*Tussilago farfara*);药用婆婆纳(*Veronica officinalis*);以及药用白前(*Vincetoxicum officinale*)。还公开了如下的药物组合物,所述药物组合物包含上述组合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。另外,本文公开了通过使用上述组合物治疗炎症病症的方法。

[0008] 附图简述

[0009] 图1是由HAT-01通过对单核细胞和角化细胞上的TLR功能进行调节所施加的免疫调节作用的图示。

[0010] 图2图解了HAT-01通过它抑制小鼠产生全身性炎症的抗炎作用在鼠类结肠炎模型中的治疗益处。

[0011] 图3是HAT-01在鼠类结肠炎模型中由独特的免疫抑制性细胞因子谱调节以及由NF κ 3和MAPK介导的免疫调节和抗炎作用的图示。

[0012] 图4是HAT-01显著抑制小鼠产生内毒素性血症的作用的图示。

[0013] 图5是HAT-01在鼠类慢性异位性皮炎模型中的新型临床治疗作用的图解。

[0014] 图6是HAT-01在鼠类慢性异位性皮炎中的免疫调节和免疫抑制作用的图解。

[0015] 图7是对HAT-01在患有异位性皮炎的患者中的安全性、功效以及耐受性进行评价的预试验研究设计的图示。

[0016] 图8图解了HAT-01在对患有异位性皮炎的患者进行的临床预试验研究中的临床和治疗益处。

[0017] 图9是如通过外周血嗜酸性粒细胞计数所测量HAT-01在异位性皮炎预试验研究中的治疗益处的图解。

[0018] 图10图示了HAT-01在对患有异位性皮炎的患者进行的随机安慰剂对照临床试验中的临床功效。

[0019] 图11是对HAT-01在鼠类和人类异位性皮炎模型中的治疗益处的比较分析。

[0020] 图12是示出了向牛皮癣患者施用HAT-01制剂的结果的图表。

[0021] 图13图示了HAT-01与其它常见治疗相比较对异位性皮炎的功效。

[0022] 实施方案详述

[0023] 本文公开了基于已经长期用于治疗炎症病状的常用传统草药的专有制剂的草药组合物。我们的研究已经证明,这种制剂是一种有效的安全的抗炎剂,在如本文所述所测试的慢性炎症病状(异位性皮炎、炎性肠病以及实验性败血症)中具有治疗益处。

[0024] 因此,在第一方面,本文公开了复合草药制剂,所述草药制剂含有常用的多种传统草药的独特混合物。在一些实施方案中,该混合物包含四种草药提取物组分。在某些实施方案中,所公开的制剂包含已经长期用于治疗炎症病状的植物提取物。

[0025] 如本文所用的术语“植物提取物”是指所提取的植物物质的组合物,包括但不限于:浆汁;浸膏;浓缩物;糖浆剂;冷提取物、加热的提取物、流体提取物和/或发酵提取物;散剂;片剂;酏剂;呈浸剂或煎剂形式的草药茶;巴布剂(poultice);洗剂;乳膏剂;凝胶剂;软膏剂;油膏剂;擦剂;香膏;油;精油;混悬液;乳剂;敷布;敷料;热敷剂;洗眼剂;漱口剂;灌肠剂;大丸药;以及所提取的植物物质的其它形式,如生药学、本草学以及药物配制领域的普通技术人员已知的形式。如本文所用的术语“植物提取物”进一步涵盖了使用本领域专业人员已知的溶剂以便进行提取和/或配制,包括但不限于使用一种或多种溶剂,如水、醇、多元醇、醚、酯、羧酸、酰胺、碳酸酯、超临界流体二氧化碳、离子液体、烷烃、石油衍生油、植物油或另外的溶剂,其中所用的溶剂任选地是pH调节介质的一部分。如本文所用的术语“植物提取物”进一步涵盖了可以通过使用诸如以下的一种或多种方法来获得提取物:压榨法、通过浸泡或以其它方式进行的吸收法、浸渍法、蒸馏法、任选地在真空增强下进行的蒸发法、冷冻干燥法,以及从天然来源分离物质的领域已知的其它方法。

[0026] 在一些实施方案中,所公开的制剂包含来自选自以下的至少两种植物的植物提取物的混合物:洋蓍草(西洋蓍草);欧洲七叶树(马栗树);药蜀葵(锦葵(*Althea mallow*)或草芙蓉(*Marsh Mallow*));燕麦(雀麦);欧洲小檗(伏牛花灌木);荠菜(地米菜);岩芥(辣根菜);毒参(毒芹);小扁豆(兵豆);北美金缕梅(金缕梅);北美黄连(毛茛根);洋甘菊(黄春菊);豆瓣菜(水田芥);垂序商陆(商陆根);虎儿草茴芹(紫萼葵);银白杨(白杨);美洲山杨(欧洲山杨;颤杨、山杨、寄生白杨);毒葛(常春藤);西洋接骨木(接骨木果);血根草(加拿大血根);林生玄参(玄参);洋菝葜(菝葜);款冬(冬花);药用婆婆纳(婆婆纳);以及药用白前(白屈菜)。

[0027] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含以下量(w/w)的至少一种草药提取物:

- [0028] 约0.01%至约20%的洋蓍草;
- [0029] 约0.01%至约20%的欧洲七叶树;
- [0030] 约0.01%至约20%的药蜀葵;
- [0031] 约0.01%至约25%的燕麦;
- [0032] 约0.01%至约20%的欧洲小檗;
- [0033] 约0.01%至约20%的荠菜;
- [0034] 约0.01%至约20%的岩芥;
- [0035] 约0.01%至约35%的毒参;
- [0036] 约0.01%至约20%的小扁豆;
- [0037] 约0.01%至约25%的北美金缕梅;
- [0038] 约0.01%至约20%的北美黄连;
- [0039] 约0.01%至约20%的洋甘菊;
- [0040] 约0.01%至约15%的豆瓣菜;
- [0041] 约0.01%至约20%的垂序商陆;
- [0042] 约0.01%至约20%的虎儿草茴芹;
- [0043] 约0.01%至约20%的银白杨;
- [0044] 约0.01%至约20%的美洲山杨;
- [0045] 约0.01%至约25%的毒葛;
- [0046] 约0.01%至约20%的西洋接骨木;
- [0047] 约0.01%至约20%的血根草;
- [0048] 约0.01%至约20%的林生玄参;
- [0049] 约0.01%至约20%的洋菝葜;
- [0050] 约0.01%至约15%的款冬;
- [0051] 约0.010%至约15%的药用婆婆纳;以及
- [0052] 约0.01%至约15%的药用白前。

[0053] 在整个本公开内容中,术语“约”某一值意指涵盖了该值 $\pm 20\%$ 的范围,并且优选涵盖了该值 $\pm 10\%$ 的范围。因此,举例来说,具有约20%w/w的成分包括了存在16%与24%之间,并且优选18%与22%之间的该成分。

[0054] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约15%;或约1%至约

10%；或约1%至约8%；或约1.5%至约7%；或约2%至约6%的洋蓍草。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约2.5%的洋蓍草，而在其它实施方案中，包含约5%的洋蓍草。

[0055] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约15%；或约1%至约10%；或约1%至约8%；或约1.5%至约7%；或约2%至约6%的欧洲七叶树。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约2.4%的欧洲七叶树，而在其它实施方案中，包含约5%的欧洲七叶树。

[0056] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约15%；或约1%至约10%；或约1%至约8%；或约1.5%至约7%；或约1.5%至约5%的药蜀葵。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约2.0%的药蜀葵，而在其它实施方案中，包含约4%的药蜀葵。

[0057] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约25%；或约3%至约20%；或约5%至约17%；或约5%至约15%的燕麦。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约6.8%的燕麦，而在其它实施方案中，包含约14%的燕麦。

[0058] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约1%至约15%；或约3%至约12%；或约3%至约10%的欧洲小檗。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约4.1%的欧洲小檗，而在其它实施方案中，包含约8%的欧洲小檗。

[0059] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约1%至约15%；或约1.5%至约12%；或约1.5%至约10%的荠菜。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约2.2%的荠菜，而在其它实施方案中，包含约8%的荠菜。

[0060] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约3%至约15%；或约3%至约12%；或约4%至约10%的岩荠。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约5.1%的岩荠，而在其它实施方案中，包含约10%的岩荠。

[0061] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约30%；或约1%至约25%；或约3.5%至约23%的毒参。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约4%的毒参，而在其它实施方案中，包含约12.1%的毒参，而在另外的其它实施方案中，包含约21%的毒参。

[0062] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约1%至约15%；或约3%至约12%；或约3%至约10%的小扁豆。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约3.7%的小扁豆，而在其它实施方案中，包含约8%的小扁豆。

[0063] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约25%；或约3%至约20%；或约5%至约17%；或约5%至约15%的北美金缕梅。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约8.9%的北美金缕梅，而在其它实施方案中，包含约13%的北美金缕梅。

[0064] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约3%至约15%；或约3%至约12%；或约3.5%至约10%的北美黄连。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约5%的北美黄连，而在其它实施方案中，包含约6.0%的北美黄连，而在另外的其它实施方案中，包含约8%的北美黄连。

[0065] 在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%；或约1%至约15%；或约1.5%至约12%；或约1.5%至约10%的洋甘菊。在一些实施方案中，本文所公开的草药制剂包含约2.2%的洋甘菊，而在其它实施方案中，包含约8%的洋甘菊。

[0066] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.01%至约12%;或约0.01%至约10%;或约0.1%至约8%;或约0.1%至约5%的豆瓣菜。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.9%的豆瓣菜,而在其它实施方案中,包含约2%的豆瓣菜。

[0067] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%;或约3%至约15%;或约3%至约12%;或约3.5%至约10%的垂序商陆。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约4%的垂序商陆,而在其它实施方案中,包含约5.8%的垂序商陆,而在另外的其它实施方案中,包含约8%的垂序商陆。

[0068] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.01%至约12%;或约0.01%至约10%;或约0.1%至约8%;或约0.5%至约5%的虎儿草茴芹。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1.1%的虎儿草茴芹,而在其它实施方案中,包含约2%的虎儿草茴芹。

[0069] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%;或约3%至约15%;或约3%至约12%;或约4%至约10%的银白杨。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约4.9%的银白杨,而在其它实施方案中,包含约10%的银白杨。

[0070] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%;或约3%至约15%;或约3%至约12%;或约4%至约10%的美洲山杨。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约4.8%的美洲山杨,而在其它实施方案中,包含约10%的美洲山杨。

[0071] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约25%;或约3%至约20%;或约5%至约20%;或约7%至约20%的毒葛。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约8.3%的毒葛,而在其它实施方案中,包含约17%的毒葛。

[0072] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约15%;或约1%至约10%;或约1%至约8%;或约1.5%至约7%;或约1.5%至约6%的西洋接骨木。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1.9%的西洋接骨木,而在其它实施方案中,包含约4%的西洋接骨木。

[0073] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%;或约3%至约15%;或约3%至约12%;或约4%至约10%的血根草。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约4.5%的血根草,而在其它实施方案中,包含约9%的血根草。

[0074] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约17%;或约3%至约15%;或约3%至约12%;或约4%至约10%的林生玄参。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约4.0%的林生玄参,而在其它实施方案中,包含约8%的林生玄参。

[0075] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约1%至约15%;或约1%至约10%;或约1%至约8%;或约1.5%至约7%;或约2%至约6.5%的洋菝葜。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约3.1%的洋菝葜,而在其它实施方案中,包含约6%的洋菝葜。

[0076] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.01%至约12%;或约0.01%至约10%;或约0.1%至约8%;或约0.1%至约5%的款冬。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.9%的款冬,而在其它实施方案中,包含约2%的款冬。

[0077] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.01%至约12%;或约0.01%至约10%;或约0.1%至约8%;或约0.1%至约5%的药用婆婆纳。在一些实施方案中,本文

所公开的草药制剂包含约0.8%的药用婆婆纳,而在其它实施方案中,包含约2%的药用婆婆纳。

[0078] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.01%至约12%;或约0.01%至约10%;或约0.1%至约8%;或约0.1%至约5%的药用白前。在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含约0.9%的药用白前,而在其它实施方案中,包含约2%的药用白前。

[0079] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I。混合物I包含从以下植物获得的植物提取物:药蜀葵;小扁豆;银白杨;美洲山杨;毒参;西洋接骨木;北美金缕梅;以及垂序商陆。

[0080] 在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物II。混合物II包含从以下植物获得的植物提取物:毒参;垂序商陆;虎儿草茴芹;毒葛;以及药用白前。

[0081] 在又一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物III。混合物III包含从以下植物获得的植物提取物:燕麦;欧洲七叶树;荠菜;北美金缕梅;北美黄连;洋蓍草;以及血根草。

[0082] 在再另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物IV。混合物IV包含从以下植物获得的植物提取物:欧洲小檗;洋甘菊;岩荠;北美黄连;豆瓣菜;林生玄参;洋菝葜;款冬;以及药用婆婆纳。

[0083] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物V。混合物V包含从以下植物获得的植物提取物:欧洲小檗;岩荠;毒参;北美黄连;洋甘菊;豆瓣菜;垂序商陆;虎儿草茴芹;毒葛;林生玄参;洋菝葜;款冬;药用婆婆纳;以及药用白前。

[0084] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物VI。混合物VI包含从以下植物获得的植物提取物:洋蓍草;欧洲七叶树;药蜀葵;燕麦;荠菜;毒参;小、扁豆;北美金缕梅;北美黄连;垂序商陆;银白杨;美洲山杨;西洋接骨木;以及血根草。

[0085] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I与混合物II的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I与混合物III的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I与混合物IV的组合。

[0086] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物II与混合物III的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物II与混合物IV的组合。

[0087] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物III与混合物IV的组合。

[0088] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I、混合物II以及混合物III的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I、混合物II以及混合物IV的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I、混合物III以及混合物IV的组合。在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物II、混合物III以及混合物IV的组合。

[0089] 在另一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物I、混合物II、混合物III以及混合物IV的组合。

[0090] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含混合物V与混合物VI的组合。

[0091] 在一些实施方案中,本文所公开的草药制剂包含至少两种草药提取物,所述至少两种草药提取物各自选自以下列表并且各自以如下量(w/w)存在:约0.01%至约20%的洋蓍草;约0.01%至约20%的欧洲七叶树;约0.01%至约20%的药蜀葵;约0.01%至约25%的

燕麦;约0.01%至约20%的欧洲小檗;约0.01%至约20%的荠菜;约0.01%至约20%的岩荠;约0.01%至约35%的毒参;约0.01%至约20%的小扁豆;约0.01%至约25%的北美金缕梅;约0.01%至约20%的北美黄连;约0.01%至约20%的洋甘菊;约0.01%至约15%的豆瓣菜;约0.01%至约20%的垂序商陆;约0.01%至约20%的虎儿草茴芹;约0.01%至约20%的银白杨;约0.01%至约20%的美洲山杨;约0.01%至约25%的毒葛;约0.01%至约20%的西洋接骨木;约0.01%至约20%的血根草;约0.01%至约20%的林生玄参;约0.01%至约20%的洋菝葜;约0.01%至约15%的款冬;约0.01%至约15%的药用婆婆纳;以及约0.01%至约15%的药用白前。

[0092] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物和第II组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物与该至少一种第II组植物提取物是不同的。

[0093] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物和第III组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物与该至少一种第III组植物提取物是不同的。

[0094] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物和第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物与该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0095] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第II组植物提取物中的至少一种植物提取物和第III组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第II组植物提取物与该至少一种第III组植物提取物是不同的。

[0096] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第II组植物提取物中的至少一种植物提取物和第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第II组植物提取物与该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0097] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第III组植物提取物中的至少一种植物提取物和第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第III组植物提取物与该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0098] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物、第II组植物提取物中的至少一种植物提取物以及第III组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物、该至少一种第II组植物提取物以及该至少一种第III组植物提取物是不同的。

[0099] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物、第II组植物提取物中的至少一种植物提取物以及第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物、该至少一种第II组植物提取物以及该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0100] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第I组植物提取物中的至少一种植物提取物、第III组植物提取物中的至少一种植物提取物以及第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第I组植物提取物、该至少一种第III组植物提取物以及该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0101] 在一个实施方案中,本文所公开的草药制剂包含第II组植物提取物中的至少一种

植物提取物、第III组植物提取物中的至少一种植物提取物以及第IV组植物提取物中的至少一种植物提取物,其中该至少一种第II组植物提取物、该至少一种第III组植物提取物以及该至少一种第IV组植物提取物是不同的。

[0102] 第I组包含从选自以下的植物获得的植物提取物:药蜀葵;小扁豆;银白杨;美洲山杨;毒参;西洋接骨木;北美金缕梅;以及垂序商陆。

[0103] 第II组包含从选自以下的植物获得的植物提取物:毒参;垂序商陆;虎儿草茴芹;毒葛,以及药用白前。

[0104] 第III组包含从选自以下的植物获得的植物提取物:燕麦;欧洲七叶树;荠菜;北美金缕梅;北美黄连;洋蓍草;以及血根草。

[0105] 第IV组包含从选自以下的植物获得的植物提取物:欧洲小檗;洋甘菊;岩荠;北美黄连;豆瓣菜;林生玄参;洋菝葜;款冬;以及药用婆婆纳。

[0106] 因此,本文所公开的草药提取物的实施方案包括下文在表1中进行编号的包含至少两种组分的混合物,其中所述组分列于表1中。

[0107] 表1

[0108]	编号	组分 1	组分 2
	1.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树

[0109]

编号	组分 1	组分 2
2.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的药蜀葵
3.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 25%的燕麦
4.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗
5.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的岩荠
6.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 35%的毒参
7.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的小扁豆
8.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
9.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的北美黄连
10.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的芥菜
11.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
12.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
13.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
14.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹
15.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的银白杨
16.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
17.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 25%的毒葛
18.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
19.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的血根草
20.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的林生玄参
21.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
22.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 15%的款冬
23.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
24.	约 0.01%至约 20%的洋蓍草	约 0.01%至约 15%的药用白前
25.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的药蜀葵
26.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 25%的燕麦

[0110]

编号	组分 1	组分 2
27.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗
28.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的岩荠
29.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 35%的毒参
30.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的小扁豆
31.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
32.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的北美黄连
33.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的荠菜
34.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
35.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
36.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
37.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的虎儿草茜芹
38.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的银白杨
39.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
40.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 25%的毒葛
41.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
42.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的血根草
43.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的林生玄参
44.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
45.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 15%的款冬
46.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
47.	约 0.01%至约 20%的欧洲七叶树	约 0.01%至约 15%的药用白前
48.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 25%的燕麦
49.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗
50.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的岩荠
51.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 35%的毒参

[0111]

编号	组分 1	组分 2
52.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的小扁豆
53.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
54.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的北美黄连
55.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的芥菜
56.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
57.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
58.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
59.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹
60.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的银白杨
61.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
62.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 25%的毒葛
63.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
64.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的血根草
65.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的林生玄参
66.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
67.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 15%的款冬
68.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
69.	约 0.01%至约 20%的药蜀葵	约 0.01%至约 15%的药用白前
70.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗
71.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的岩芥
72.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 35%的毒参
73.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的小扁豆
74.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
75.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的北美黄连
76.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的芥菜

[0112]

编号	组分 1	组分 2
77.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
78.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
79.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
80.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
81.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的银白杨
82.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
83.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 25%的毒葛
84.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
85.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的血根草
86.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的林生玄参
87.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
88.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 15%的款冬
89.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
90.	约 0.01%至约 25%的燕麦	约 0.01%至约 15%的药用白前
91.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的岩荠
92.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 35%的毒参
93.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的小扁豆
94.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
95.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的北美黄连
96.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的荠菜
97.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
98.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
99.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
100.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
101.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的银白杨

[0113]

编号	组分 1	组分 2
102.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
103.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 25%的毒葛
104.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
105.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的血根草
106.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的林生玄参
107.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
108.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 15%的款冬
109.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
110.	约 0.01%至约 20%的欧洲小檗	约 0.01%至约 15%的药用白前
111.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 35%的毒参
112.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的小扁豆
113.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
114.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的北美黄连
115.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的芥菜
116.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
117.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
118.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
119.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
120.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的银白杨
121.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
122.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 25%的毒葛
123.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
124.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的血根草
125.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的林生玄参
126.	约 0.01%至约 20%的岩荠	约 0.01%至约 20%的洋菝葜

[0114]

编号	组分 1	组分 2
127.	约 0.01%至约 20%的岩芥	约 0.01%至约 15%的款冬
128.	约 0.01%至约 20%的岩芥	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
129.	约 0.01%至约 20%的岩芥	约 0.01%至约 15%的药用白前
130.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的小扁豆
131.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
132.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的北美黄连
133.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的芥菜
134.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
135.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
136.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
137.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
138.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的银白杨
139.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
140.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 25%的毒葛
141.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
142.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的血根草
143.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的林生玄参
144.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 20%的洋菰葵
145.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 15%的款冬
146.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
147.	约 0.01%至约 35%的毒参	约 0.01%至约 15%的药用白前
148.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅
149.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的北美黄连
150.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的芥菜
151.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的洋甘菊

[0115]

编号	组分 1	组分 2
152.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
153.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
154.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
155.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的银白杨
156.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
157.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 25%的毒葛
158.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
159.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的血根草
160.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的林生玄参
161.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
162.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 15%的款冬
163.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
164.	约 0.01%至约 20%的小扁豆	约 0.01%至约 15%的药用白前
165.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的北美黄连
166.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的荠菜
167.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
168.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
169.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
170.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
171.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的银白杨
172.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
173.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 25%的毒葛
174.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
175.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的血根草
176.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的林生玄参

[0116]

编号	组分 1	组分 2
177.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
178.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 15%的款冬
179.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
180.	约 0.01%至约 25%的北美金缕梅	约 0.01%至约 15%的药用白前
181.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的芥菜
182.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
183.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
184.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
185.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
186.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的银白杨
187.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
188.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 25%的毒葛
189.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
190.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的血根草
191.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的林生玄参
192.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
193.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 15%的款冬
194.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
195.	约 0.01%至约 20%的北美黄连	约 0.01%至约 15%的药用白前
196.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 20%的洋甘菊
197.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
198.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
199.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
200.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 20%的银白杨
201.	约 0.01%至约 20%的芥菜	约 0.01%至约 20%的美洲山杨

[0117]

编号	组分 1	组分 2
202.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 25%的毒葛
203.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
204.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 20%的血根草
205.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 20%的林生玄参
206.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
207.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 15%的款冬
208.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
209.	约 0.01%至约 20%的荠菜	约 0.01%至约 15%的药用白前
210.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜
211.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
212.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
213.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的银白杨
214.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
215.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 25%的毒葛
216.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
217.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的血根草
218.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的林生玄参
219.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
220.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 15%的款冬
221.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
222.	约 0.01%至约 20%的洋甘菊	约 0.01%至约 15%的药用白前
223.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的垂序商陆
224.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
225.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的银白杨
226.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的美洲山杨

[0118]

编号	组分 1	组分 2
227.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 25%的毒葛
228.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
229.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的血根草
230.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的林生玄参
231.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
232.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 15%的款冬
233.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
234.	约 0.01%至约 15%的豆瓣菜	约 0.01%至约 15%的药用白前
235.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹
236.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的银白杨
237.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
238.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 25%的毒葛
239.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
240.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的血根草
241.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的林生玄参
242.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
243.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 15%的款冬
244.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
245.	约 0.01%至约 20%的垂序商陆	约 0.01%至约 15%的药用白前
246.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 20%的银白杨
247.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
248.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 25%的毒葛
249.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
250.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 20%的血根草
251.	约 0.01%至约 20%的虎儿草茴芹	约 0.01%至约 20%的林生玄参

[0119]

编号	组分 1	组分 2
252.	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
253.	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹	约 0.01%至约 15%的款冬
254.	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
255.	约 0.01%至约 20%的虎儿草苗芹	约 0.01%至约 15%的药用白前
256.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 20%的美洲山杨
257.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 25%的毒葛
258.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
259.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 20%的血根草
260.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 20%的林生玄参
261.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
262.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 15%的款冬
263.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
264.	约 0.01%至约 20%的银白杨	约 0.01%至约 15%的药用白前
265.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 25%的毒葛
266.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
267.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 20%的血根草
268.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 20%的林生玄参
269.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
270.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 15%的款冬
271.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
272.	约 0.01%至约 20%的美洲山杨	约 0.01%至约 15%的药用白前
273.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木
274.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 20%的血根草
275.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 20%的林生玄参
276.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 20%的洋菝葜

[0120]

编号	组分 1	组分 2
277.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 15%的款冬
278.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
279.	约 0.01%至约 25%的毒葛	约 0.01%至约 15%的药用白前
280.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 20%的血根草
281.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 20%的林生玄参
282.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
283.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 15%的款冬
284.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
285.	约 0.01%至约 20%的西洋接骨木	约 0.01%至约 15%的药用白前
286.	约 0.01%至约 20%的血根草	约 0.01%至约 20%的林生玄参
287.	约 0.01%至约 20%的血根草	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
288.	约 0.01%至约 20%的血根草	约 0.01%至约 15%的款冬
289.	约 0.01%至约 20%的血根草	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
290.	约 0.01%至约 20%的血根草	约 0.01%至约 15%的药用白前
291.	约 0.01%至约 20%的林生玄参	约 0.01%至约 20%的洋菝葜
292.	约 0.01%至约 20%的林生玄参	约 0.01%至约 15%的款冬
293.	约 0.01%至约 20%的林生玄参	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
294.	约 0.01%至约 20%的林生玄参	约 0.01%至约 15%的药用白前
295.	约 0.01%至约 20%的洋菝葜	约 0.01%至约 15%的款冬
296.	约 0.01%至约 20%的洋菝葜	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
297.	约 0.01%至约 20%的洋菝葜	约 0.01%至约 15%的药用白前
298.	约 0.01%至约 15%的款冬	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳
299.	约 0.01%至约 15%的款冬	约 0.01%至约 15%的药用白前
300.	约 0.01%至约 15%的药用婆婆纳	约 0.01%至约 15%的药用白前

[0121] 在另一个方面,本文公开了用于获得植物提取物的方法,该方法包括以下步骤:a)将该植物与水 and/或另一种溶剂混合,b)将混合物蒸馏,以及c)收集馏出物。

[0122] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤c)之后的步骤d):将水相与油相分离并且收集水相。

[0123] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤c)之后或在步骤d)之后的步骤e):将更多植物添加到水相中并且使混合物发酵。

[0124] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤e)之后的步骤f):将经过发酵的混合物蒸馏并且收集馏出物。

[0125] 在一些实施方案中,该方法进一步包括在步骤f)之后的步骤g):将残留的植物物质加热直到大部分水分蒸发为止,以及步骤h):从经过干燥的植物物质中提取水溶性盐类或吸湿性盐类。在一些实施方案中,残留的植物物质并非是完全干燥的。在其它实施方案中,残留的植物物质是完全干燥的。在另外的实施方案中,残留的植物物质开始炭化。在另外的其它实施方案中,残留的植物物质开始焚化。

[0126] 在一些实施方案中,该方法进一步包括步骤i):将步骤e)中的馏出物添加到步骤h)中所提取的盐类中。

[0127] 在另一个方面,本文公开了通过上述方法所获得的草药提取物。

[0128] 在另一个方面,本文公开了治疗受试者的炎症病症的方法,所述方法包括鉴定有需要的受试者以及向该受试者施用治疗有效量的本文所公开的草药制剂。

[0129] 在另一个方面,本文公开了预防受试者的炎症病症的症状发作的方法,所述方法包括鉴定有需要的受试者以及向该受试者施用防治有效量的本文所公开的草药制剂。

[0130] 在上述方法的一些实施方案中,炎症病症是由先天免疫系统经由toll样受体(TLR)所介导的炎症病症。在其它实施方案中,炎症病症是由选自以下的一种或多种促炎性细胞因子所介导的:IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-12、IL-1 β 以及TNF- α 。

[0131] 在一些实施方案中,该炎症病症选自寻常痤疮、哮喘、异位性皮炎、自身免疫性疾病、慢性前列腺炎、肾小球性肾炎、超敏反应、炎性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、类风湿性关节炎、类肉瘤病、移植排斥、血管炎以及间质性膀胱炎。

[0132] 在一些实施方案中,自身免疫性病症选自斑形脱发、强直性脊柱炎、自身免疫性心肌病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性淋巴组织增生综合征、自身免疫性周围神经病、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性多内分泌腺病综合征、自身免疫性孕酮皮炎、自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性葡萄膜炎、乳糜泻、冷凝集素病、克罗恩氏病(Crohn's Disease)、皮炎、1型糖尿病、嗜酸性筋膜炎、胃肠道类天疱疮、古德帕斯丘综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome,GBS)、桥本氏脑炎(Hashimoto's encephalitis)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特发性血小板减少性紫癜、红斑狼疮、米勒-费雪综合征(Miller-Fisher syndrome)、混合型结缔组织病、重症肌无力、寻常天疱疮、恶性贫血、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、复发性多软骨炎、类风湿性关节炎、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、颞动脉炎(也被称为“巨细胞性动脉炎”)、溃疡性结肠炎、血管炎以及韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0133] 在患有表皮病状时,人类的皮肤天然地发挥作用以减轻该病状的症状。举例来说,在大多数情况下,因一些病症所导致的发红、瘙痒或脱落鳞屑会随时间推移而有所改善或

有所改善直到下一次突然发作为止。本文所公开的草药制剂帮助皮肤通过它的天然过程来减少不良症状。在不受具体理论束缚的情况下,本发明人认为本发明草药制剂向皮肤提供为高效且有效地发挥作用以减少症状所必需的营养素和基本组成成分。

[0134] 因此,在另一个方面,本文公开了减少受试者的与皮肤病状相关的症状的方法,所述方法包括鉴定有需要的受试者以及向该受试者施用有效量的本文所公开的草药制剂。

[0135] 在一些实施方案中,与皮肤病状相关的症状包括但不限于与诸如以下的病症相关的发红、瘙痒、脱落鳞屑、脱皮、皮肤干燥、痤疮等:寻常痤疮、牛皮癣、湿疹或异位性皮炎。在某些实施方案中,皮肤症状是皮肤瘙痒症(瘙痒)、红斑(发红)或表皮脱落(脱皮)。

[0136] 术语“受试者”是指作为治疗对象、观测对象或实验对象的动物,优选地是哺乳动物,并且最优选地是人类。哺乳动物可以选自小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、母牛、灵长类动物(如猴子、黑猩猩以及猿)和人类。

[0137] 术语“治疗有效量”用于指示草药制剂引出所指示的生物反应或药物反应的量。这种反应可能在组织、系统、动物或人类中出现并且包括减轻所治疗的疾病的症状。

[0138] 术语“防治有效量”用于指示草药制剂预防炎症病症的症状发作,或降低炎症病症的症状严重性或症状出现频率的量。这种反应可能在组织、系统、动物或人类中出现并且包括减轻所治疗的疾病的症状。因此,虽然在受试者相对没有症状或者症状有所缓解时向其施用防治有效量以便延长症状缓解的时间,但是在该受试者患有活动性疾病并且希望促使症状缓解时向其施用治疗有效量。

[0139] “治疗(treating)”疾病或病症、对疾病或病症的“治疗(treatment)”或“疗法(therapy)”意指使用如本文所述的本发明组合物和方法,如通过临床症状或诊断性症状减少或消除所证实,使疾病或病症的进展减缓、停止或逆转。这些术语未必意指完全治愈。使任何不希望有的疾病体征或症状在任何程度上出现任何减轻或使疾病进展减缓可以被认为是治疗。此外,治疗可以包括可能会使患者的总体幸福感或外表变差的举措。治疗还可以包括延长患者的寿命,即使症状没有得到减轻,疾病病状没有得到改善或患者的总体幸福感没有得到提高。

[0140] “预防”疾病或病症、对疾病或病症的“防治”或“预防”意指预防疾病或病症或它的一些或所有症状出现或发作。

[0141] 在另一个方面,本文公开了药物组合物,所述药物组合物包含本文所公开的草药制剂以及至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0142] 术语“赋形剂”指的是被添加到本文所公开的药物组合物中的非活性物质。在一些情况下,本文所公开的草药制剂单独可能不容易被施用和/或不容易被受试者吸收。在这些情况下,可以将草药制剂溶解到赋形剂中或与赋形剂混合。赋形剂有时还用于增充含有草药制剂的制剂以便达到适当并且准确的剂量。除了将赋形剂用于单次给药量中之外,还可以将它们用于制造过程中以有助于对相关的活性物质进行处理。赋形剂还有助于使草药制剂的制剂稳定,例如通过使各种成分保持在溶液或混悬液中,防止出现沉淀或结晶或者防止粘附至容器壁来实现。

[0143] 术语“载体”定义为有助于化合物并入到细胞或组织中的化合物。举例来说,二甲亚砜(DMSO)是一种常用的载体,这是因为它有助于受试者的细胞或组织对多种有机化合物的摄取。

[0144] 术语“稀释剂”定义为稀释于水中的将溶解目标化合物以及使化合物的生物活性形式稳定的化合物。溶解于缓冲溶液中的盐在本领域中用作稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲生理盐水,这是因为它模拟了人类血液的盐环境。由于缓冲盐可以在低浓度下控制溶液的pH值,所以缓冲稀释剂很少会改变化合物的生物活性。

[0145] 因此,本文公开了用于治疗炎症病症的药物组合物和方法。本发明的草药制剂可以治疗有效量单独或以药物组合物的形式向哺乳动物(例如人类受试者)递送或施用,在所述药物组合物中,该草药制剂与一种或多种适合的载体或赋形剂混合。

[0146] 用于本文所公开的方法中的草药制剂可以药物组合物形式施用,所述药物组合物包含草药制剂以及一种或多种其它药学上可接受的组分。药物组合物可以呈固体(即散剂、颗粒剂、糖衣药丸、片剂或丸剂)、半固体(即凝胶剂、浆液或软膏剂)、液体或气体(即气溶胶或吸入剂)的形式。

[0147] 适合的施用途径可以例如包括口服、局部、肠内、直肠、经粘膜、硬膜外、阴道、经皮、玻璃体内或经肠施用;经颊施用;肠胃外递送,包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0148] 适用于本发明中的制剂见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版(1985)以及Langer, Science, 249:1527-1533(1990)中。本文所述的药物组合物可以通过常规方式来制造,所述常规方式例如混合、溶解、粒化、制备糖衣药丸、水磨、乳化、包囊、包封或冻干方法。

[0149] 可以将草药制剂用常见的赋形剂、稀释剂或载体配制并且压缩成片剂,或配制成便于口服施用的酏剂或溶液。也可以将药剂配制成缓释剂型等。

[0150] 本文所公开的药物组合物可以通过本身已知的方式,例如借助于常规的混合、溶解、粒化、制备糖衣药丸、水磨、乳化、包囊、包封或压片方法来制造。

[0151] 根据本公开内容供使用的药物组合物因此可以通过常规的方式,使用有助于将活性化合物加工成可以供药学上使用的制剂的包含赋形剂和助剂的一种或多种生理学上可接受的载体来配制。适当的制剂取决于所选择的施用途径。可以使用适合的以及在本领域中,例如在上述Remington's Pharmaceutical Sciences中所了解的任何熟知的技术、载体以及赋形剂。

[0152] 对于注射来说,可以将本文所公开的药剂优选地在生理学上相容的缓冲液(如汉克斯氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液)中配制成水溶液。对于经粘膜施用,在制剂中使用适用于有待透过的屏障的渗透剂。这些渗透剂一般是本领域已知的。

[0153] 本文所公开的组合物可以容易地通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来配制。这些载体使得能够将本文所公开的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬液等以由有待治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以通过将一种或多种固体赋形剂与本文所公开的药物组合混合,任选地研磨所得混合物,并且在必要时添加适合的助剂之后对颗粒混合物进行加工以获得片剂或糖衣药丸核心来获得。适合的赋形剂特别是填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。必要时,可以添加崩解

剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[0154] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入配合式胶囊可以含有活性成分与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂的混合物。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于适合的液体(如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。另外,可以添加稳定剂。所有用于口服施用的制剂应处于适用于这种施用的剂量。

[0155] 对于经颊施用,组合物可以采用通过常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0156] 对于通过吸入施用,根据本公开内容供使用的化合物可以方便地以借助于适合的推进剂来自加压包装或雾化器的气溶胶喷雾呈递形式来递送,所述适合的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体。在加压气溶胶的情况下,可以通过提供阀门以递送经过计量的量来确定剂量单位。用于吸入器或吹入器中的由例如明胶制成的胶囊和药筒可以经过配制而含有化合物与适合的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0157] 本文所公开的组合物还可以被配制成经直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,所述组合物例如含有常规的栓剂基质,如可可脂或其它甘油酯。

[0158] 对于局部施用,可以将本文所公开的组合物配制成溶液、混悬液、乳剂、糖浆剂、凝胶剂、乳膏剂、洗剂或软膏剂的形式。本发明所公开的组合物也可以被配制成滴耳剂或滴眼剂或贴剂。

[0159] 本发明组合物可以被配制成立即释放制剂或经过配制而以延长释放形式施用,包括但不限于每日施用1至4次、每12小时施用1至4次、每24小时施用1至4次、每48小时施用1至4次、每60小时施用1至4次、每72小时施用1至4次以及每90小时施用1至4次。在一些实施方案中,将组合物施用1至180天。

[0160] 根据本发明适用的药物组合物包括含有治疗有效量的草药制剂的组合物。用于本发明方法的治疗有效量可以取决于多种因素,包括例如年龄、体重、总体健康情况、性别、饮食、施用时间和方式、排泄率、药物组合、治疗医师的判断以及所治疗的具体病患的严重性。

实施例

[0161] 实施例1:草药提取

[0162] 程序A:

[0163] 通过蒸汽蒸馏实现草药提取。任选地,向蒸汽蒸馏步骤增添油分离、发酵、吸湿性盐提取以及回流蒸馏步骤中的一个或多个步骤。这些程序如下。

[0164] 蒸汽蒸馏

[0165] 将3升去离子水倒入5L蒸馏装置烧瓶中,然后将该烧瓶放置到砂浴上。将草药添加至该蒸馏装置烧瓶中直到该烧瓶大约半满为止。将滤纸放置到蒸馏装置的接合处,之后安装反应头适配器。使用2L接收烧瓶。提供低热,该低热足以使蒸汽布满蒸馏装置和适配器。在收集了1.5L馏出物之后,关闭热源并且使装置冷却。取出馏出物。将1升去离子水添加至蒸馏装置烧瓶中并且重复蒸馏。将蒸馏重复三次。

[0166] 油分离

[0167] 将含有水相和油相的馏出物转移到箔片排泄管中。打开排泄管末端的旋塞阀并且使水排出到5L烧瓶中。

[0168] 发酵

[0169] 将草药放入在油分离之后容纳水的5L烧瓶中。使用稳固的发酵锁将烧瓶密封并且在27℃下孵育两周。随后,将水蒸馏5次并且将馏出物保存在单独的容器中。

[0170] 吸湿性盐提取

[0171] 将残留的植物物质煮沸直到水分蒸发并且植物物质开始炭化为止。一旦炭化的植物物质变成灰色,即将它从热源处移走并且使其冷却。使用索格利特提取器(Soxhlet extractor)从炭化的植物物质中提取水溶性盐类。通过旋转蒸发分离所述盐类。将所提取的盐类在焙烧炉中于600℃下放置1周。将该过程重复总共3次。

[0172] 回流蒸馏

[0173] 将在发酵后获得的溶液和挥发油添加至分离的盐类中。将混合物在30℃下孵育1周。将草药浓缩物分离而不搅扰到沉积物。可以根据需要对浓缩物进行稀释。

[0174] 程序B:

[0175] 对每种单独的植物原料进行蒸汽蒸馏。在蒸馏之后,剩余物质呈湿物质的形式。再添加水,并且使混合物在覆盖有布盖的玻璃容器中发酵。在室温下继续发酵7天。在发酵期间,监测pH值。使发酵继续直到混合物开始发生腐烂为止。在发酵结束之后,将生物质经由布滤器过滤并且在80℃-90℃下进行蒸馏以得到滤液的30%-40%馏出物。

[0176] 将剩余的生物质转移至由GI/MS制成的托盘中并且用布覆盖,并且保持在阴凉处进行干燥。继续干燥直到生物质变得松脆干燥为止,即持续约15-20天。在这段时间期间,每天将物质翻转一次。在干燥之后,通过以下方式对物质进行灰化:1)使干燥的物质燃烧并且收集冷却的灰分,然后将所述灰分转移至坩埚中并且在烘箱中进一步加热,或2)通过将生物质在坩埚中于600℃下加热来将生物质炭化。将所获得的灰分溶解于蒸馏水中并且进行进一步蒸馏。将所有馏出物合并于一起并且进行回流蒸馏,其中在回流下将合并的产物加热一段时间。

[0177] 实施例2:草药制剂

[0178] 对于下文所详述的实验,使用独特的草药制剂(HAT-01)。表2示出了这种制剂内的草药以及它们的重量百分比。

[0179] 表2:HAT-01的组成

[0180]

属名	种名	通用名	组成百分比
毒参属 (<i>Conium</i>)	毒参	毒芹	12.1
金缕梅属 (<i>Hamamelis</i>)	北美金缕梅	金缕梅	8.9
漆树属 (<i>Rhus</i>)	毒葛	常春藤	8.3
燕麦属 (<i>Avena</i>)	燕麦	雀麦	6.8
白毛茛属 (<i>Hydrastis</i>)	北美黄连	毛茛根	6.0
商陆属 (<i>Phytolacca</i>)	垂序商陆	商陆根	5.8
辣根菜属 (<i>Cochlearia</i>)	岩芥	坏血病草	5.1
杨属 (<i>Populus</i>)	银白杨	白杨	4.9
杨属	美洲山杨	颤杨	4.8
血根草属 (<i>Sanguinaria</i>)	血根草	血根	4.5
小檗属 (<i>Berberis</i>)	欧洲小檗	伏牛花	4.1
玄参属 (<i>Scrophularia</i>)	林生玄参	玄参	4.0
兵豆属 (<i>Ervum</i>)	小扁豆	兵豆	3.7
菝葜属 (<i>Smilax</i>)	洋菝葜	菝葜	3.1
著属 (<i>Achillea</i>)	洋著草	西洋著草	2.5
七叶树属 (<i>Aesculus</i>)	欧洲七叶树	马栗树	2.4
芥属 (<i>Capsella</i>)	芥菜	锦葵	2.3
洋甘菊属 (<i>Matricaria</i>)	洋甘菊	黄春菊	2.2
蜀葵属 (<i>Althaea</i>)	药蜀葵	锦葵	2.0
接骨木属 (<i>Sambucus</i>)	西洋接骨木	接骨木果	1.9
茴芹属 (<i>Pimpinella</i>)	虎儿草茴芹	地榆	1.1
白前属 (<i>Vincetoxicum</i>)	药用白前	白屈菜	0.9
豆瓣菜属 (<i>Nasturtium</i>)	豆瓣菜	水田芥	0.9
款冬属 (<i>Tussilago</i>)	款冬	冬花	0.9
婆婆纳属 (<i>Veronica</i>)	药用婆婆纳	婆婆纳	0.8
合计			100

[0181] 此外,为了比较成分的功效和协同效应,还将HAT-01部分地配制成两种制剂:分别如表3和表4中所述的HAT-01:P1和HAT-01:P2。这些草药具有公认的临床益处,并且被认为对于临床上用于慢性炎症病状是安全的。

[0182] 表3:HAT-01:P1的组成

[0183]

属名	种名	组成百分比
毒参属	毒参	21
漆树属	毒葛	17
辣根菜属	岩芥	10
白毛茛属	北美黄连	8
商陆属	垂序商陆	8
小檗属	欧洲小檗	8
玄参属	林生玄参	8
菝葜属	洋菝葜	6
洋甘菊属	洋甘菊	4
茴芹属	虎儿草茴芹	2
白前属	药用白前	2
豆瓣菜属	豆瓣菜	2
款冬属	款冬	2
婆婆纳属	药用婆婆纳	2
	合计	100

[0184] 表4:HAT-01:P2的组成

[0185]

属名	种名	组成百分比
金缕梅属	北美金缕梅	13
燕麦属	燕麦	14
杨属	银白杨	10
杨属	美洲山杨	10
血根草属	血根草	9
兵豆属	小扁豆	8
蓍属	洋蓍草	5

[0186]	七叶树属	欧洲七叶树	5
	白毛茛属	北美黄连	5
	芥属	芥菜	5
	蜀葵属	药蜀葵	4
	毒参属	毒参	4
	商陆属	垂序商陆	4
	接骨木属	西洋接骨木	4
		合计	100

[0187] 我们对HAT-01中的成分进行的NMR分析已经确定各组分的相对浓度以及已知物质的绝对浓度。值得注意的是,对HAT-01进行的¹H-NMR光谱分析的结果没有显示出证据表明存在皮质类固醇部分,这与我们的以下研究结果有很好的相关性:在用口服HAT-01处理之前和之后没有观测到小鼠体内的血清皮质醇水平发生变化,并且表明了HAT-01的作用是非类固醇作用。

[0188] 实施例3.动物研究的方法

[0189] 动物

[0190] C57B1/6小鼠购自Charles River laboratories (Wilmington,MA) 并且根据需要进行饲养。小鼠可以随意地摄取小鼠饲料和水。乙醇购自Fisher Scientific (Fairlane, NJ)。噁唑酮(Ox)购自Sigma Chemical Co. (St Louis,MO)。所有动物程序都得到俄克拉荷马医学研究基金会(Oklahoma Medical Research Foundation)的实验动物管理与使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)的批准并且根据他们的准则进行。

[0191] 诱导:异位性皮炎模型

[0192] 将C57B1/6小鼠腹部上的毛剃去,并且通过使用10μL含5%Ox的乙醇进行单次局部处理来致敏。1周后,使用60μL的0.2%Ox每隔一天对它们的侧腹进行局部处理一次,再持续4周(总共12次激发)。到第10次激发时有证据显示出现AD样慢性过敏性皮炎的表型。这表现为持续性瘙痒性慢性皮肤病、表皮增生增加、产生角化不全鳞屑以及淋巴细胞浸润。经过乙醇处理的媒介物组充当阴性对照。

[0193] 处理:AD模型

[0194] 从第12次激发开始,在诱导病变的部位上每天两次局部涂覆HAT-01。在整个处理过程期间连续诱导(直到第50天)。在处理与诱导重合的那些天,在使用Ox对小鼠进行诱导后3小时施用HAT-01处理。处理使得疾病过程得到有效且进行性的逆转,其中经过HAT-01处理的小鼠与未经过处理的小鼠和经过部分制剂HAT-01:P1和HAT-01:P2处理的小鼠相比具有显著的临床反应。

[0195] IL-10敲除(k/o)结肠炎模型

[0196] 具有相同的C57B1/6背景的无菌IL-10^{-/-}小鼠获自Jackson laboratories。每天两次针对体重、水/食物消耗量、病态、粪便硬度、竖毛以及粪便中和肛门处肉眼血的存在对

动物进行观测。通过根据Cooper等人对有点类似于人类IBD的临床表现的参数指定公认的并且得到验证的得分来计算疾病活动性指数 (DAI)。使用以下参数进行计算: (a) 体重减轻 (0分=没有; 1分=体重减轻1%-5%; 2分=体重减轻5%-10%; 3分=体重减轻10%-15%; 以及4分=体重减轻大于15%); (b) 粪便硬度/腹泻 (0分=正常; 2分=稀粪; 4分=水泻); (c) 出血 (0分=不出血; 2分=轻微出血; 4分=肉眼出血 {通过ColoScreen潜血检查 (Helena Laboratories, Beaumont, TX)}。将DAI计算为这些得分的总分: 体重减轻、腹泻以及出血的总和, 从而产生0分 (未患病) 至12分 (严重结肠炎) 范围内的总DAI得分。不同于可以根据研究人员的意愿进行同步化的化学诱导的小鼠结肠炎模型, IL-10^{-/-}小鼠的结肠炎发作时间在个体之间存在极大的差异, 在我们手上大部分在大约6周-9周龄时产生结肠炎。因此, 预测哪只小鼠将会产生结肠炎以及何时产生是不切实际的。因此, 为了使用IL-10^{-/-}小鼠获得有关治疗作用的有意义的数据, 我们连续地监测所有IL-10^{-/-}小鼠的疾病活动性指数 (DAI) 并且在DAI达到约4分时开始使用HAT-01进行所有的处理。一旦结肠炎处于这一阶段, 它就会相对快速地发展, 通常在约2周内达到约8分的DAI。使用HAT-01对IL-10^{-/-}小鼠进行处理能够有效地且进行性地在16天内使疾病过程逆转至约2分的DAI, 而对照小鼠 (经过生理盐水处理) 达到约8分的DAI。

[0197] 在研究之后, 通过给予过量的CO₂将动物处死, 迅速进行解剖, 并且快速地取出整个结肠且轻轻地去粪。将取用于组织病理学和免疫组织化学 (IHC) 的小段结肠使用Shandon Excelsior自动组织处理机 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 固定在4%中性缓冲福尔马林中, 包埋于石蜡中, 使用石蜡切片机 (ThermoFisher) 以4- μ m厚度进行切片并且封固到显微镜载片 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 上。还将这些石蜡包埋的载片用于免疫组织化学 (参见下文)。使用苏木精 (haematoxylin) 和伊红 (eosin) (Richard Allen Scientific, Kalamazoo, MI) 对切片进行染色, 并且根据Obermeier等在不知情的情况下确定组织学得分。使用以下参数进行计算: (a) 上皮损伤 (0分=没有; 1分=杯状细胞最小程度丧失; 2分=杯状细胞大范围丧失; 3分=隐窝最小程度丧失以及杯状细胞大范围丧失; 以及4分=隐窝大范围丧失); (b) 浸润 (0分=没有; 1分=浸润于隐窝基底周围; 2分=浸润于粘膜肌层中; 3分=在粘膜肌层中广泛浸润并伴有浮肿; 以及4分=浸润于粘膜下层中)。将组织学活动性指数 (HAI) 计算为上皮和浸润得分的总和, 从而产生0分 (未患病) 至8分 (严重结肠炎) 范围内的总HAI得分。

[0198] 实验性败血症

[0199] 在C57BL/6小鼠中通过腹膜内注射200 μ L最终体积的LPS (6mg.kg⁻¹) 来诱导内毒素性休克。将小鼠在接受LPS的腹膜内推注之前用HAT-01或PBS预处理4小时。还包括了正常小鼠接受PBS (而非LPS) 的假手术组。在注射LPS后48小时将实验动物和对照动物处死。

[0200] 提取蛋白质进行蛋白质印迹分析

[0201] 使用OmniTH匀浆器 (OmniInternational, Marietta, GA), 在含有Na₃VO₄和蛋白酶抑制剂混合液 (Sigma-Aldrich) 的均质化缓冲液 (50mM Tris-HCl, pH7.2) 中将冷冻的组织样本均质化。在超声处理之后, 以2000xg将匀浆离心5分钟。收集所得上清液作为总粘膜蛋白并且使用Bio-Rad蛋白质测定法 (Bio-Rad Inc., Hercules, CA) 测量蛋白质浓度。

[0202] SDS-PAGE和蛋白质印迹分析

[0203] 在作出微小改动的情况下, 如先前所述进行蛋白质提取和蛋白质印迹。简单地说,

使用Bio-Rad系统装置在12.5% SDS聚丙烯酰胺凝胶上将蛋白质分离并且在硝化纤维素膜上形成印迹。将硝化纤维素膜在PBST-牛奶(含有0.1% Tween-20和5%牛奶的PBS缓冲液)中孵育,并且继而与IL-6、IL-23p19、IL-17、IFN γ 、IL-12p40和肌动蛋白的一抗(用PBST-牛奶稀释)一起孵育(1h)。然后用PBST将印迹洗涤3次(每次10分钟),随后与在PBST-牛奶中稀释的相应的荧光标记的IRDye二抗(Rockland Immunochemicals, Inc., Gilbertsville, PA)一起孵育(1h)。将印迹洗涤3次(10分钟)并且通过Odyssey系统(LI-COR, Lincoln, NE)对所检测的蛋白质条带的荧光强度进行定量。

[0204] 髓过氧化物酶活性

[0205] 测定结肠粘膜中的髓过氧化物酶(MPO)的活性,该酶是多形核中性粒细胞初级颗粒的标记。将结肠粘膜刮屑悬浮于含有十六烷基三甲基溴化铵缓冲液和Sigma蛋白酶抑制剂混合液的磷酸钾缓冲液(pH6.0)中。然后在冰上使用OmniTH匀浆器将样本均质化并且进行超声处理。在超声处理之后,在4℃下以11000g将悬浮液离心15分钟,并且将上清液在含有0.167mg 0-联茴香胺二盐酸盐(Sigma-Aldrich)和0.0005% (体积/体积) H₂O₂的磷酸钾缓冲液(pH6.0)中稀释。在3分钟内使用分光光度计将450nm下的吸光度的变化每30秒记录一次。将MPO表示为每毫克组织的单位数,其中1单位对应于在24℃下使1 μ mol H₂O₂/min/mL降解所需的活性。

[0206] 采集血清和细胞因子谱分析

[0207] 通过心脏穿刺将血液采集于不存在添加剂的无内毒素的涂有硅酮的管中。在室温下使血液样本凝结30分钟,之后进行离心(2200xg, 4℃, 10min)并且采集血清并储存在-80℃下直到进行分析为止。使用来自Bioplex蛋白质阵列系统(Bio-Rad Inc, Hercules, CA)的多重夹心免疫测定,该系统含有与针对16种目标细胞因子具有特异性的单克隆抗体缀合的荧光标记微球体。使血清样本融化并且一式两份进行。将与抗体偶联的珠粒与血清样本(抗原)一起孵育,之后,将它们与生物素化的二抗(检测抗体)一起孵育,之后最终与抗生物素蛋白链菌素-藻红蛋白一起孵育。使用1.95-32000pg/ml范围内的标准品的宽灵敏度范围(Invitrogen, Carlsbad, CA)来帮助使得能够对细胞因子浓度的宽动态范围进行定量,同时仍提供高灵敏度。然后通过Bio-Plex阵列读数器对结合分子进行读数,该阵列读数器使用了Luminex基于荧光珠粒的技术(Luminex, Austin, TX),具有进行实时数字信号处理的基于流速的双波长激光检测器以便对多达100个不同种类的以颜色编码的聚苯乙烯珠粒进行分析并且允许对样本进行多次测量,从而能够有效地对细胞因子进行定量。所测量的分析物包括IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞群落刺激因子(GM-CSF)、干扰素-诱导蛋白(IP)-10、角化细胞衍生趋化因子(KC)、单核细胞化学吸引蛋白(MCP)-1、由IFN γ 诱导的单核因子(MIG)以及巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α (抗体来源:Invitrogen, Carlsbad, CA)。

[0208] 实施例4:体外研究

[0209] HAT-01通过对单核细胞和角化细胞上的TLR功能进行调节来施加免疫调节作用。慢性炎症病状的慢性复发性免疫发病性质主要归因于对感染,特别是对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)感染的易感性增强,已显示,金黄色葡萄球菌经由toll样受体(TLR)激活先天免疫系统,从而使得促炎性基因表达以及细胞因子分泌。最近的研究已经将AD中对金黄色葡萄球菌的易感性增强归因于AD患者的TLR-2表达障碍、功能障碍的TLR-2介导的作用以及

IL-8和IL-6分泌失调。为了研究HAT-01对TLR调节的作用,我们评估了HAT-01对单核细胞系 Mono Mac6 (MM6) 和人类角化细胞系 (HaCaT) 的作用,这两种细胞在所测试的HAT-01浓度下均未表现出细胞毒性作用。我们使用多种TLR配体 [Pam3Cys (TLR2)、LPS (TLR2/TLR4)、鞭毛蛋白 (TLR5)、FSL (TLR6) 以及咪喹莫特 (Imiquimod) (TLR7) 和TNF- α] 进行诱导研究。如图1中所示,我们的研究表明,HAT-01能够调节TLR2、TLR4、TLR5以及TNF α ,表现为促炎性细胞因子显著减少。单独用HAT-01处理(未进行诱导)并未显著改变这些细胞中GM-CSF或IL-8的产生。这指示了如下的新型研究结果:HAT-01可以在某种程度上通过调节TLR2、TLR4的功能以及减少促炎性细胞因子分泌来施加它的免疫调节作用。

[0210] 实施例5:小鼠炎性肠病和败血症研究

[0211] HAT-01能够在鼠类结肠炎模型中显著抑制小鼠产生全身性炎症。

[0212] 为了进一步评价HAT-01的免疫调节潜能,我们选择在两种公认的炎症模型中评价HAT-01的抗炎和免疫调节作用:自发产生的IL-10 $^{-/-}$ 结肠炎模型和实验性败血症模型。自发产生结肠炎的IL-10缺陷型小鼠模型 [IL-10 $^{-/-}$] 购自Jackson laboratories,这是一种最常用的结肠炎遗传模型。不同于可以根据研究人员的意愿进行同步化的化学诱导的小鼠结肠炎模型,IL-10 $^{-/-}$ 小鼠的结肠炎发作时间在个体之间存在极大的差异,在我们手上大部分在大约6周-9周龄时产生结肠炎。因此,预测哪只小鼠将会产生结肠炎以及何时产生是不切实际的。因此,为了使用IL-10 $^{-/-}$ 小鼠获得有关治疗作用的有意义的数据,我们连续地监测所有IL-10 $^{-/-}$ 小鼠的疾病活动性指数 (DAI) 并且在DAI达到约4分时开始使用HAT-01进行所有的处理。一旦结肠炎处于这一阶段,它就会相对快速地发展,通常在约2周内达到约8分的DAI (图2)。如图2中所示,使用HAT-01对IL-10 $^{-/-}$ 小鼠进行处理能够有效地且进行性地在16天内使疾病过程逆转至约2分的DAI,而对照小鼠 (经过生理盐水处理) 达到约8分的DAI。这还在形态学上和组织学上得到证实,其中经过HAT-01处理的IL-10 $^{-/-}$ 小鼠展现出针对结肠炎的影响显著的保护作用并且具有正常的结肠粘膜而几乎不存在炎症体征 (数据未示出)。

[0213] 谱分析揭示了由NF κ B和MAPK介导的HAT-01独特的免疫抑制性细胞因子谱。为了阐明HAT-01在全身性炎症中的治疗作用的分子机制,我们分析了IL-10 $^{-/-}$ 小鼠的适应性免疫应答的全身细胞因子谱和组织特异性信号转导介质。我们的研究表明,用HAT-01进行处理会大幅增加全身抗炎介质产生,同时抑制促炎性介质 (图3的图表)。此外,在与未经过处理的小鼠相比较时,HAT-01处理会减少结肠粘膜中NF κ Bp65和p-MAPK的活化 (磷酸化),表明了血清细胞因子水平与结肠粘膜中的细胞因子水平密切相关,并且进一步表明HAT-01在其对全身性炎症的治疗作用中的免疫抑制谱 (图3的凝胶)。

[0214] HAT-01能够在鼠类实验性败血症模型中显著抑制小鼠产生全身性炎症。

[0215] 另外,为了建立全身性炎症模型,在C57B1/6小鼠中在施用LPS后诱导内毒素性血症模型。将小鼠在接受LPS (6mg/kg) 的腹膜内推注之前用HAT-01预处理4小时。还包括了正常小鼠接受生理盐水而非LPS的假手术组。对小鼠进行追踪直到处理后48小时,此时,将假手术组和LPS组中的小鼠处死并且进行检查。如图4中所示,用HAT-01进行预处理在所测试的最早时间点提供了相当大的保护作用 (71%),并且在施用LPS之前4小时进行预处理时展现出约100%的保护作用。在施用LPS后4小时对小鼠进行处理时也展现出对内毒素性血症的治疗作用,表明HAT-01能够显著抑制小鼠产生全身性炎症。

[0216] 实施例6:异位性皮炎

[0217] 异位性皮炎(AD)是慢性炎性皮肤病的最常见病因,特征在于表皮屏障功能障碍,引起强烈瘙痒性和慢性湿疹性斑块。虽然本文所公开的制剂可以广泛地应用于所有慢性炎症病状,但AD成为我们研究的焦点,这是因为:(a)通过使用局部皮质类固醇进行症状处理来治疗发病不能显著满足医疗需要,使用局部皮质类固醇进行症状处理会伴有长期的不希望有的以及潜在严重的副作用并且会使得一些患者的反应减弱,(b)在安全性和功效方面有积极影响的局部草药制剂在治疗AD方面具有潜能,以及(c)所观测到的这种草药制剂对TLR活化的抑制作用可以为常规的并非直接靶向这一通路的AD疗法提供辅助作用。

[0218] 我们在多种体外细胞系中评价了这种草药制剂的免疫调节和治疗潜能并且发现它对非免疫细胞未展现出细胞毒性活性,但是对免疫细胞展现出显著的免疫抑制作用。我们还对这种草药制剂的免疫抑制谱进行表征,并且已经鉴定出这是通过特异性toll样受体(TLR)调节机制来介导的。我们使用这种草药制剂进行体外研究之后,对功效进行评估,其中我们发现它能够在结肠炎、以实验方式诱导的败血症的鼠类模型以及小鼠AD模型中显著抑制小鼠产生全身性炎症,其中我们观测到显著的治疗益处。基于这些有希望的研究结果,我们进行了两项独立的临床试验:开放标签预试验和随机单(患者)盲安慰剂对照试验,以便评估这种草药制剂的局部制剂在AD患者中的功效和耐受性。临床反应是惊人的,其中接受这种草药制剂治疗的大部分患者的临床体征和症状得到显著改善。在与安慰剂以及用这种草药制剂的部分制剂进行的治疗相比较时,在用这种草药制剂治疗4周内观测到反应,在第8周或第12周随访时观测到持续作用并且未观测到复发。我们的研究将尖端的技术运用于对草药进行基于组分的以及机制研究,从而促进了草药进步和现代化。

[0219] HAT-01对鼠类慢性异位性皮炎的新型治疗作用

[0220] 鉴于上述结果,我们着手使用一种体内模型,在该体内模型中,我们测试HAT-01对公认的噻唑酮诱导的鼠类慢性AD模型的治疗作用。通过向侧腹单次局部涂覆含5%噻唑酮(Ox)的乙醇,继而每隔一天用局部的0.2%Ox激发一次,持续4周(12次激发)来使小鼠致敏。经过乙醇处理的媒介物组充当阴性对照。经过Ox处理的小鼠产生慢性异位性皮炎,证据为持续性瘙痒性慢性皮肤病(图5)、表皮增生增加、产生角化不全的鳞屑以及淋巴细胞浸润。通过在诱导病变的部位上每天两次局部涂覆HAT-01进行处理能够有效地且进行性地逆转疾病过程,其中与未经过处理的小鼠以及经过部分制剂HAT-01:P1和HAT-01:P2处理的小鼠相比较,经过HAT-01处理的小鼠有显著的临床反应(图5B中所示)。反应的证据是在与未经过处理的小鼠相比较时,皮肤瘙痒症、浮肿、红斑以及表皮脱落的体征平均减少73.4%(图5)。还在组织学上和酶上观测到作用。经过HAT-01处理的小鼠皮肤的活组织检查样本中,与经过媒介物处理的小鼠相比,皮肤炎性浸润和增生显著减少,并且皮肤髓过氧化物酶活性平均降低82.2%,髓过氧化物酶是固有中性粒细胞浸润的标记(图5C)。在全身性水平下,在与所诱导的小鼠相比较时,用HAT-01进行处理仅在Ox诱导性动物中显著减少促炎性细胞因子IL-17、IL-12、IL-1 β 、TNF- α 以及鼠类IL-8同源物KC,进一步指示HAT-01在AD中的免疫抑制潜能(图6)。在经过单独媒介物处理的Ox诱导性小鼠或经过HAT-01处理的没有经过诱导的小鼠中没有观测到这些细胞因子的水平发生显著变化。

[0221] 实施例7:临床研究

[0222] 方法学

[0223] 在多中心研究点,在合同研究组织环境下,由三名研究人员(皮肤科医生)进行临床试验。将患者从中心地点区组随机化分配到每个研究组中。在治疗之前以及在整个治疗过程期间在每次访视时通过使用SCORAD和患者受益指数(其对AD患者相关的治疗益处进行评估)来对患者进行评估。SCORAD值在0至103的范围内,分类为轻度(<15)、中度(16-40)以及重度(>41),并且计算为 $(0.2 \times \text{面积}) + (3.5 \times \text{红斑} + \text{浮肿} + \text{痂} + \text{表皮脱落} + \text{苔藓样硬化} + \text{干燥}) + (\text{皮肤瘙痒症} + \text{失眠})$ 。所有三名研究人员之前在对AD的SCORAD进行标准化评分方面接受过专门的培训和测试,所述标准化评分是一种已被认为在使观测者变异性减到最小方面具有显著益处的途径。

[0224] 我们的主要目标是HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2在减少异位性皮炎患者的皮肤瘙痒症方面的功效。

[0225] 我们的一个或多个次要目标是

[0226] (a) 评价如通过SCORAD(对异位性皮炎进行评分)所测量的HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2对异位性皮炎的治疗益处,

[0227] (b) 评价如通过患者获益指数所评估的从患者的观点上来看HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2减少皮肤瘙痒症的治疗益处,以及

[0228] (c) HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2在异位性皮炎患者中的安全性和耐受性。

[0229] 双盲随机化:使用研究人员和患者均不知情的双盲途径。研究人员使用遮蔽的标签进行招收和盲法分配。在整个招收期间由研究人员轮流进行分配以使得随机连续的招收成为可能并且避免选择偏倚。

[0230] 治疗:向满足资格(纳入和排除标准)的异位性皮炎患者提供知情同意书。随机地并且在不知情的情况下(患者不知晓)提供局部制剂HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2并且在治疗后第2周、第4周、第8周以及第12周进行随访。在治疗之前以及在整个治疗过程期间(每次访视)对患者的以下指数进行评估:SCORAD(对异位性皮炎进行评分)、患者获益指数。还在治疗前(第0周)以及治疗后第4周和第12周对每名患者抽取最多10ml的血液以辨别随时间推移的实验室变化与细胞因子变化。在3个时间点(第0周、第4周、第12周)获得所有组中进行HAT-01、安慰剂以及HAT-01的部分制剂的批准的随机单盲安慰剂对照临床试验的64名AD患者的血清。

[0231] 纳入标准包括:

[0232] (a) 根据Hanifin和Rajka,对异位性皮炎作出临床诊断,

[0233] (b) 治疗部位适于进行局部治疗,

[0234] (c) 就诊于医院门诊患者诊所或皮肤科医生的私人诊所,

[0235] (d) 在关于该试验进行口头和书面通知之后,在进行任何研究相关活动(包括与清除期有关的活动在内)之前,患者必须提供已签字并且注明日期的知情同意书,

[0236] (e) 14岁-60岁之间的男性或女性,其中适当考虑有未成年人和儿童(需要得到监护人允许)。

[0237] 排除标准包括:

[0238] (a) 在招收之前4周内接受免疫抑制药物或皮质类固醇的全身性治疗(可以使用用于哮喘或鼻炎的吸入型或鼻内用类固醇),

[0239] (b) 在招收之前4周内接受免疫调节剂或皮质类固醇的局部治疗,

- [0240] (c) 在招收之前4周内接受光线疗法，
- [0241] (d) 在招收之前1周内在治疗部位上接受其它局部疗法，
- [0242] (e) 在研究期间使用抗组胺治疗，
- [0243] (f) 在治疗部位上存在临床感染(脓疱性异位性皮炎)，
- [0244] (g) 有包括皮肤癌在内的癌症病史的患者，
- [0245] (h) 有免疫功能受损疾病病史的患者，
- [0246] (i) 当前参与任何其它介入性临床试验中，
- [0247] (j) 妊娠或有妊娠风险和/或哺乳，
- [0248] (k) 有对任何草药组分过敏的病史，
- [0249] (l) 在研究期间受试者暴露于强烈的阳光，
- [0250] (m) 先前接受过HAT-01、HAT-01P1和/或HAT-01P2治疗，
- [0251] (n) 已知或怀疑不能够顺应试验方案的患者(例如酗酒、药物依赖或精神病状态)。
- [0252] HAT-01对患有异位性皮炎的患者的治疗作用:预试验

[0253] 为了使我们的研究结果与患有AD的人类患者相关联,我们进行了探索性10周开放标签研究来评价HAT-01在异位性皮炎中的效用。在进行局部HAT-01治疗4周后通过三项严重性(Three Item Severity)评分观测到18名患者中有15名患者的AD症状和体征显著消退,而在第10周随访时没有复发。然后,我们进行了临床预备研究以评价HAT-01在异位性皮炎中的效用。患有严重哮喘的患者和/或已接受全身性或局部(大于中等强度)皮质类固醇或免疫抑制剂治疗的患者被排除在该研究之外。探索性10周开放标签研究经过设计以研究每天两次涂覆局部制剂HAT-01在AD中的安全性、功效以及耐受性。招收了总共18名满足AD的诊断标准的患者并且使他们进行每天两次涂覆局部制剂HAT-01(1:10,300 μ l)的方案。图7描绘了这个预试验的设计草图。主要功效结果被定义为在每个代表性病变中基于对红斑、浮肿/丘疹形成以及表皮脱落进行的评价的AD三项严重性得分(TIS得分)的改变。在进行HAT-01治疗4周后观测到83%的患者(18名患者中有15名患者)的AD症状和体征显著消退,而在第8周或第10周随访时没有复发(图8)。治疗前具有严重疾病活动性(TIS得分>6)的患者在第4周疾病活动性平均降低了54.6%,而到第10周疾病活动性平均降低了77.1%(图8)。值得注意的是,在用HAT-01治疗后,在2周内观测到浮肿和红斑显著减少,继而在4周内渗出物和表皮脱落得到改善。还很快地观测到干燥病(干燥)得到显著改善,而苔藓样硬化(变厚)到第10周开始有所改善而有效地消退。在还存在有嗜酸性粒细胞增多(>500个嗜酸性粒细胞/立方毫米)的11名患者中,观测到所有11名患者(100%)皆在HAT-01治疗后2周内显著降低至正常水平范围内。在所有基线后访视时还观测到这11名患者的外周血嗜酸性粒细胞显著减少(图9)。

[0254] AD:HAT-01对异位性皮炎患者的治疗作用:随机安慰剂对照试验。为了进一步研究每天两次涂覆局部制剂HAT-01在异位性皮炎(AD)中的安全性、功效以及耐受性,将总共64名满足纳入标准的AD患者招收到随机安慰剂对照单(患者)盲临床试验中,所述临床试验具有每天两次涂覆局部制剂HAT-01(1:10,300 μ l)的方案。主要功效结果被定义为异位性皮炎严重性评分(SCORAD)值的变化。SCORAD值在0至103的范围内,分类为轻度(<15)、中度(16-40)以及重度(>41),并且计算为(0.2 $\times$ 面积)+(3.5 $\times$ 红斑+浮肿+痂+表皮脱落+苔藓样硬化+干燥)+(皮肤瘙痒症+失眠)。如图10A中所示,在进行HAT-01治疗4周后观测到84%的患者

的AD症状和体征显著消退,而在第8周或第12周随访时作用持续并且没有复发(图10A)。安慰剂(媒介物)治疗对SCORAD值没有显著的影响,而用部分制剂HAT-01:P1和HAT-01:P2进行治疗相对于用整个HAT-01治疗来说仅具有极小的作用(图10A)。在用HAT-01治疗后,在4周内观测到浮肿和红斑显著减少,继而在8周内渗出物和表皮脱落得到改善。还在第4周观测到干燥病得到显著改善,而苔藓样硬化到第12周开始有所改善而有效地消退。在与接受部分制剂和/或安慰剂治疗的患者相比较时,在所有基线后访视时,还观测到接受HAT-01治疗的患者的外周血嗜酸性粒细胞增多显著降低至正常水平(图10B)。由于嗜酸性粒细胞在AD中作为淋巴细胞化学吸引物而起重要作用并且鉴于嗜酸性粒细胞增多是一项重要的AD诊断标准,所以这些结果进一步支持了以下假设:HAT-01能够以临床相关方式显著抑制AD中的皮肤炎症。重要的是,HAT-01具有良好的耐受性,并且在整个12周预试验期间没有观测到治疗相关不良事件,指示HAT-01在所研究的大部分AD患者中具有安全并且有效的治疗益处。

[0255] 比较HAT-01在人类与小鼠AD研究之间的治疗作用

[0256] 为了评估HAT-01反应在我们的人类临床试验与我们的鼠类AD模型之间的相似性,我们比较了来自我们的研究的针对所观测到的得分范围进行标准化的三个时间点(基线、中间以及最后)的临床SCORAD(人类)与临床活动性(小鼠)得分(图11)。在与安慰剂比较时,在鼠类湿疹/AD模型中对HAT-01的临床反应惊人地类似于在人类AD中的反应,指示鼠类模型可以充当用于研发针对产品稳定性和效能的人类生物测定法的有效相关物。

[0257] 实施例8:病例报告:HAT-01体验

[0258] 病例1

[0259] 一名47岁的先前健康的男性就诊于诊所,主诉症状是发热、肌痛、咽喉痛、轻度痰咳伴有黄痰、胸膜炎性胸痛,以及呼吸急促加重,持续10天。他是一名主动吸烟者,有30年的吸烟史。他没有显著的旅行病史、职业病史或接触病史。在身体检查时,发现该患者发热并且在下胸部有双侧呼吸音减弱以及双侧粗湿啰音。痰涂片的抗酸性杆菌呈阳性。除了总白细胞计数升高到每立方毫米18000个细胞之外,包括血液化学测量结果在内的其它实验室研究结果均正常。胸部x射线检查确定了在右肺的下三分之一部位有肺浸润并且诊断为社区获得性肺炎。用每天三次半茶匙口服剂量的HAT-01对该患者进行治疗,持续1周。在第2周随访时,该患者报告症状完全消退。身体检查没有显示出残余体征的迹象,并且反复的实验室总白细胞计数达到每立方毫米10000个细胞的正常水平。鉴于这些研究结果,我们的研究指示HAT-01在获得性肺炎中具有有效的治疗作用。

[0260] 病例2

[0261] 一名有9年2型糖尿病病史的51岁男性由他的全科医师提及。该患者所提供的主诉症状是两个溃疡:右脚底持续性溃疡伴有恶臭的脓流出,以及右脚背上的一个浅表性溃疡。该患者有显著的周围神经病和复发性脚底溃疡的既往病史。在身体检查时,该患者的下肢末端有轻度浮肿。足背和胫后脉搏可触及微弱脉搏。脚底溃疡是3级溃疡并且大小为8cm×4cm×2cm。外踝上的浅表性溃疡是1级溃疡并且大小为4cm×3.5cm×0.5cm。(使用瓦格纳分级系统(Wagner Grading System))。没有明显的骨髓炎迹象。来自实验室检查的全血研究方面的异常揭示总白细胞计数升高(每立方毫米15700个细胞),以及142mg/dL的空腹血糖。放射照片未指示有骨质损伤。该患者在就诊之前服用30单位的Humulin-R胰岛素。诊断为2

型糖尿病伴有1至3级糖尿病性足溃疡。在对坏死组织进行外科清创术后,通过每天四次局部涂覆HAT-01(1:10稀释)来对该患者进行治疗,并且施用敷料。要求该患者每两周到诊所就诊一次以进行随访。从第2周第一次随访就诊开始肉芽组织和愈合是显著明显的,并且在后几周的过程期间溃疡的大小显著缩小。在初始治疗后六周,两个创口都完全愈合。在写这篇文章时(10个月后),该患者持续保持无溃疡形成,表明HAT-01在糖尿病足中具有有效的治疗作用。

[0262] 实施例9.HAT-01在牛皮癣患者中的治疗作用:预试验

[0263] 为了评估HAT-01在牛皮癣中的作用,我们对患有轻度至中度慢性斑块型牛皮癣的患者进行了8周开放标签两组研究(HAT-01和OTC药物组)。包括了患有稳定慢性斑块型牛皮癣至少6个月持续时间并且牛皮癣体表面积(BSA) $\leq 10\%$ 的患者(18岁至70岁)。对除面部、腹股沟以及腋窝以外的所有部位进行治疗。当前或最近患有恶性病、严重哮喘、感染、不受控制的高血压的患者和/或已接受全身性或局部皮质类固醇或免疫抑制剂治疗的患者被排除在该研究之外。筛选实验室值异常的患者以及孕妇也被排除在该研究之外。患者不允许使用可能影响研究结果的任何加药的化妆品。将总共16名满足牛皮癣纳入标准的患者招收到探索性8周开放标签研究中,该研究经过设计以研究HAT-01的安全性、功效以及耐受性。将患者招收到两组中的一组中:(a)每天两次涂覆HAT-01(n=9名患者);或(b)每天两次涂覆非处方局部药物,所述药物是用于牛皮癣患者的第一线疗法并且包括局部维生素D3类似物卡泊三醇(calcipotriene)或局部视黄素(n=7名患者)。每处病变涂覆约300 μ l的HAT-01,HAT-01被制备成浓缩草药提取物在4.9%EtOH中的10%稀释液。主要功效结果被定义为在治疗后第2周、第4周以及第8周时患有牛皮癣的体表面积与基线相比的变化百分比。安全性评价包括耐受性评估和不良事件的发生率。

[0264] 评价患者在总体表面积、红斑、脱落鳞屑以及斑块消退方面的变化。接受HAT-01治疗的在治疗前具有中度疾病活动性的患者在第8周时患有牛皮癣的体表面积的百分比平均减少了42%,而接受对照OTC局部维生素D3类似物卡泊三醇和局部视黄素治疗的患者的患有牛皮癣的体表面积的百分比仅减少了12%(图12)。在HAT-01治疗8周后,观测到9名患者中有8名患者的红斑和脱落鳞屑显著消退,斑块隆起也有所变化(从显著的变成轻微的)。

[0265] HAT-01具有良好的耐受性,其中在整个8周试验期间没有观测到治疗相关不良事件。在第8周,接受HAT-01治疗的所有患者均没有报告皮肤萎缩、皮肤瘙痒症或烧灼感/刺痛。相比之下,在治疗8周时,接受对照OTC局部维生素D3类似物卡泊三醇治疗的7名患者中有4名患者展现出局部治疗部位刺激、烧灼感以及疼痛。

[0266] 实施例10:HAT-01在寻常痤疮患者中的治疗作用:临床小结

[0267] 为了评估HAT-01在寻常痤疮中的作用,在私人诊所的门诊环境下在患有轻度至中度(I级和II级)寻常痤疮的受试者中对HAT-01进行开放标签研究。包括了在面部有 ≥ 3 个炎性或非炎性丘疹或脓疱病变的18岁至50岁的受试者。排除标准包括:严重痤疮、在前四周内使用任何抗痤疮药物,或患有膀胱病变或任何痤疮而需要全身性治疗的受试者。受试者不允许使用可能影响研究结果的任何加药的化妆品。招收了总共4名满足标准的患者。主要功效结果被定义为总病变计数与基线相比的变化。要求受试者遵循每天两次涂覆HAT-01的4周方案(每处病变涂覆300 μ l,制备成浓缩草药提取物在4.9%EtOH中的10%稀释液)。对治疗后炎性和非炎性病变计数进行分析,表明从基线到第4周时间点,得分大幅显著降低,从

而指示HAT-01在寻常痤疮中有治疗潜能。HAT-01具有良好的耐受性,在整个4周试验期间未观测到治疗相关不良事件,包括没有报告在局部治疗部位上出现皮肤萎缩、皮肤瘙痒症或烧灼感/刺痛在内。

[0268] 实施例11: HAT-01在与常用的AD疗法相比较时对鼠类AD模型的治疗作用。

[0269] 我们利用了公认的AD动物模型(噁唑酮诱导的鼠类慢性AD模型)来测试HAT-01的治疗作用。通过向侧腹单次局部涂覆5%噁唑酮(Ox),继而每隔一天用0.2%局部Ox激发一次,总共持续4周来使小鼠(n=10)致敏。经过乙醇处理的媒介物组充当未患病对照。所诱导的小鼠产生慢性AD,证据为持续性瘙痒性慢性皮肤病和表皮增生增加、产生角化不全的鳞屑以及淋巴细胞浸润(图13)。在这种模型中进行基于比较物的功效研究以测试HAT-01相对于通常可供使用的AD疗法的治疗作用。所用的比较物包括每天两次涂覆0.5%曲安奈德(triamcinolone acetonide)乳膏剂(康宁克通(Kenalog))、1%吡美莫司(pimecrolimus)乳膏剂、1%氢化可的松(hydrocortisone)OTC乳膏剂以及1%胶态燕麦片OTC乳膏剂(艾维诺湿疹疗法(Aveeno Eczema Therapy))。使用临床活动性得分来评价治疗功效,所述临床活动性得分等于5项体征和症状(瘙痒、红斑/出血、浮肿、表皮脱落/糜烂以及脱落鳞屑/干燥)的严重性的总和,根据3分量表对各项进行分级(0分-没有、1分-轻度、2分-中度、3分-重度)。在处理第22天,对于HAT-01,平均临床活动性得分减少了75.93%(图13A)。这种功效水平显著高于所测试的其它AD疗法,包括:艾维诺($p<0.0001$);氢化可的松($p=0.0007$);吡美莫司($p=0.002$);以及康宁克通($p=0.019$) (图13A)。HAT-01在这种模型中还在组织学和生物化学方面使AD有所减轻。经过HAT-01处理的小鼠的皮肤活组织检查样本中增生和皮肤炎症浸润显著减少。在对经过HAT-01处理的AD小鼠的所有组织进行形态学和组织学研究中没有观测到异常的研究结果。

[0270] 参考文献列表:

[0271] 1. Matthews, HB, Lucier, GW, Fisher, KD, Medicinal herbs in the United States: research needs. Environ Health Perspect 1999; 107 (10): 773-8.

[0272] 2. Tindle, HA, Davis, RB, Phillips, RS等人, Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. Altern Ther Health Med 2005; 11 (1): 42-9.

[0273] 3. Normile, D, Asian medicine. The new face of traditional Chinese medicine. Science 2003; 299 (5604): 188-90.

[0274] 4. Iauk, L, Lo Bue, AM, Milazzo, I等人, Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. Phytother Res 2003; 17 (6): 599-604.

[0275] 5. Guo, R, Pittler, MH, Ernst, E, Complementary medicine for treating or preventing influenza or influenza-like illness. Am J Med 2007; 120 (11): 923-9.e3.

[0276] 6. Cwikla, C, Schmidt, K, Matthias, A等人, Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against Helicobacter pylori and Campylobacter jejuni. Phytother Res 2009

[0277] 7. Attardo, C, Sartori, F, Pharmacologically active plant metabolites as

survival strategy products. *Boll Chim Farm*2003;142 (2) :54-65。

[0278] 8. Wolff, HH, Kieser, M, Hamamelis in children with skin disorders and skin iniuries: results of an observational study. *Eur J Pediatr* 2007;166 (9) : 943-8。

[0279] 9. Horii, KA, Simon, SD, Liu, DY等人, Atopic dermatitis in children in the United States, 1997-2004: visit trends, patient and provider characteristics, and prescribing patters. *Pediatrics* 2007;120 (3) :e527-34。

[0280] 10. Leung, DY, Bieber, T, Atopic dermatitis. *Lancet*2003;361 (9352) :151-60。

[0281] 11. Abramovits, W, Perlmutter, A, Steroids versus other immune modulators in the management of allergic dermatoses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*2006;6 (5) :345-54。

[0282] 12. McClain, RW, Yentzer, BA, Feldman, SR, Comparison of skin concentrations following topical versus oral corticosteroid treatment: reconsidering the treatment of common inflammatory dermatoses. *J Drugs Dermatol*2009;8 (12) :1076-9。

[0283] 13. <http://www.naturalstandard.com/>

[0284] 14. Takeuchi, O, Hoshino, K, Kawai, T等人, Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*1999;11 (4) :443-51。

[0285] 15. Niebuhr, M, Lutat, C, Sigel, S等人, Impaired TLR-2 expression and TLR-2-mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy*2009

[0286] 16. S. Wirtz, M. F. Neurath, Mouse models of inflammatory bowel disease, *Adv Drug Deliv Rev*59 (2007) 1073-1083。

[0287] 17. L. F. Poli-de-Figueiredo, A. G. Garrido, N. Nakagawa, P. Sannomiya, Experimental models of sepsis and their clinical relevance, *Shock*30增刊1 (2008) 53-59。

[0288] 18. Hatano, Y, Man, MQ, Uchida, Y等人, Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators. *J Allergy Clin Immunol*2010;125 (1) :160-9.e1-5。

[0289] 19. Man, MQ, Hatano, Y, Lee, SH等人, Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. *J Invest Dermatol* 2008;128 (1) :79-86。

[0290] 20. Oranje, AP, Glazenburg, EJ, Wolkerstorfer, A等人, Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*2007;157 (4) :645-8。

[0291] 21. Wolkerstorfer, A, de Waard van der Spek, FB, Glazenburg, EJ等人, Scoring

the severity of atopic dermatitis:three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies.Acta Derm Venereol1999;79(5):356-9。

[0292] 22.Jenerowicz,D,Czamecka-Operacz,M,Silny,W,Peripheral blood eosinophilia in atopic dermatitis.Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat2007;16(2):47-52。

[0293] 23.Oranje,AP,Stalder,JF,Taieb,A等人,Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines.Pediatr Allergy Immunol1997;8:28-4。

[0294] 24.Sprickelman,AB,Tupker,RA,Burgerhof,H等人,Severity scoring of atopic dermatitis:a comparison of three scoring systems.Allergy1997;52:944-9。

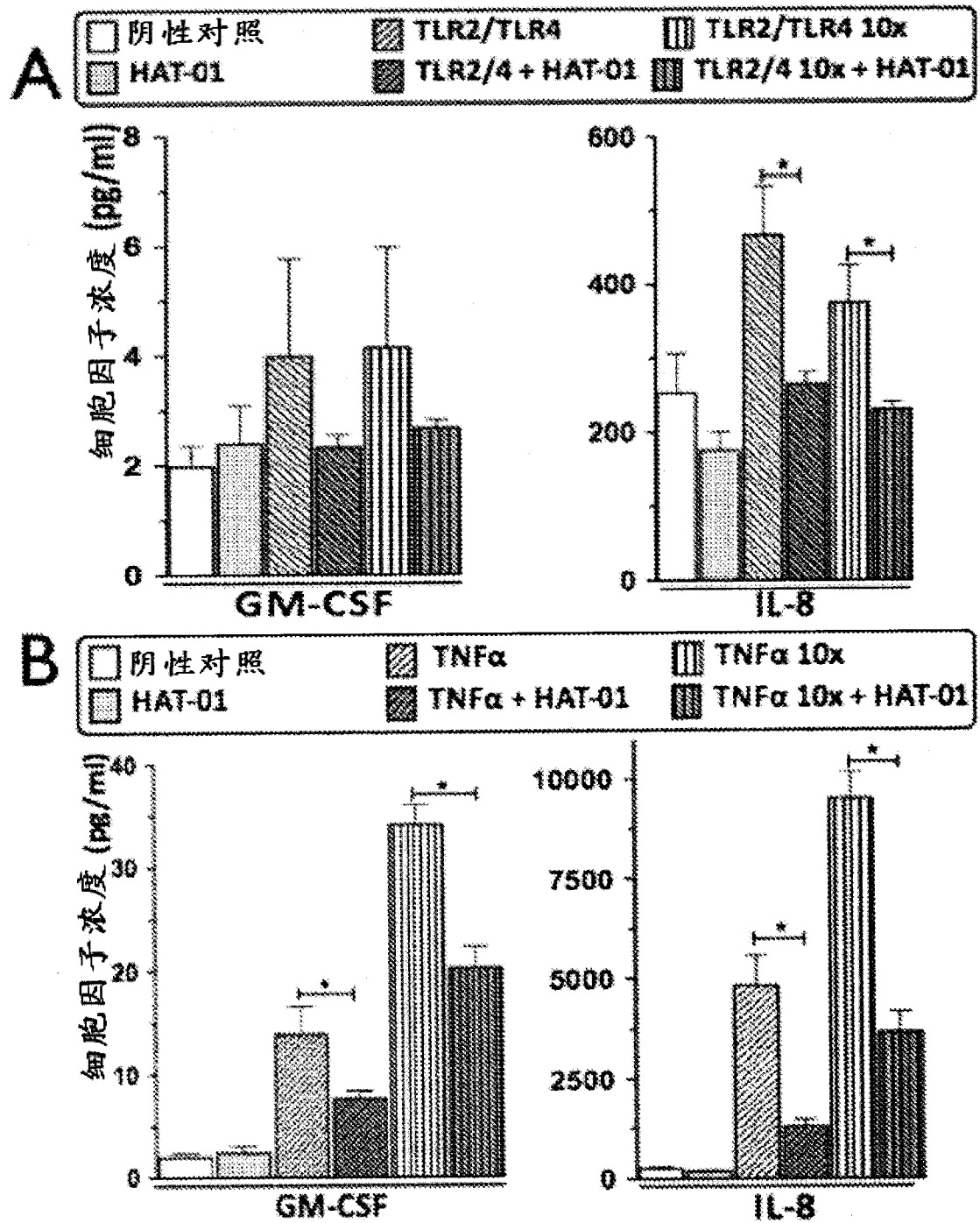


图1

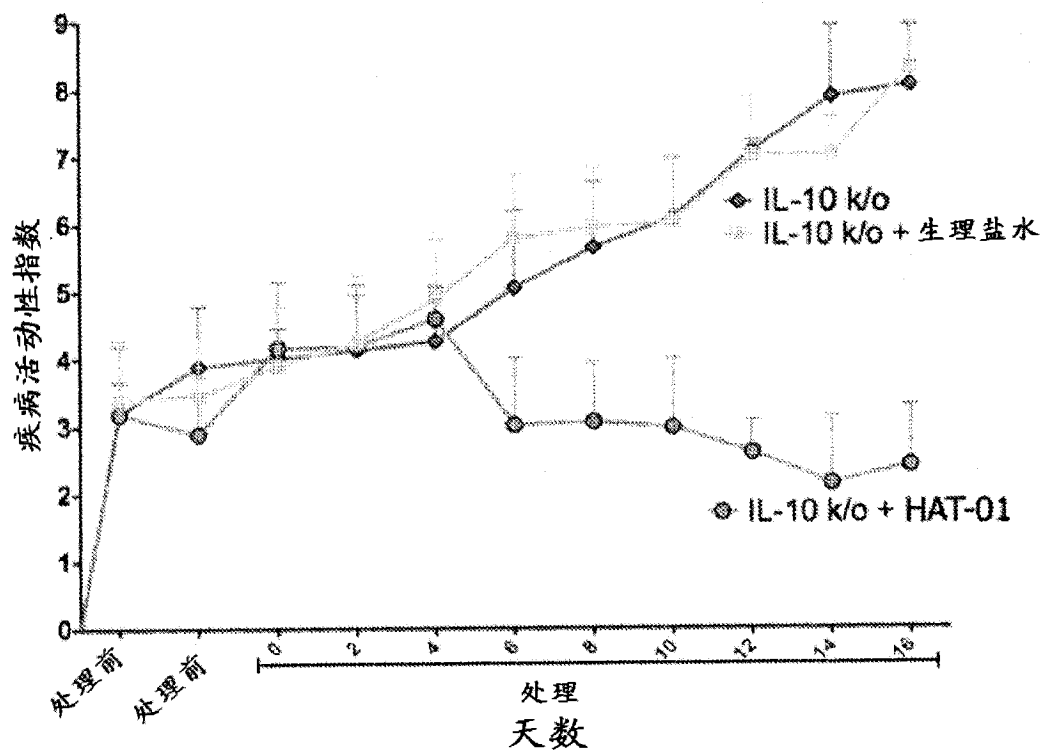


图2

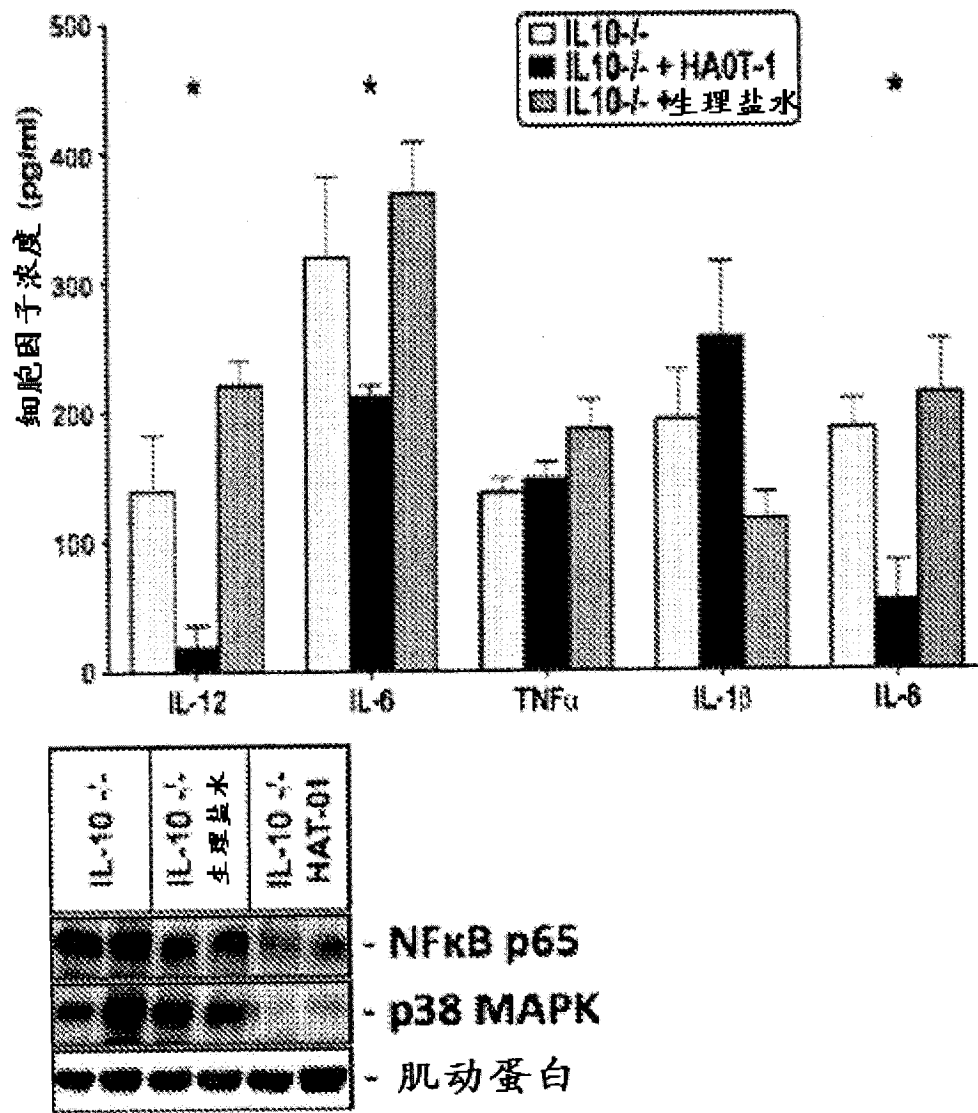


图3

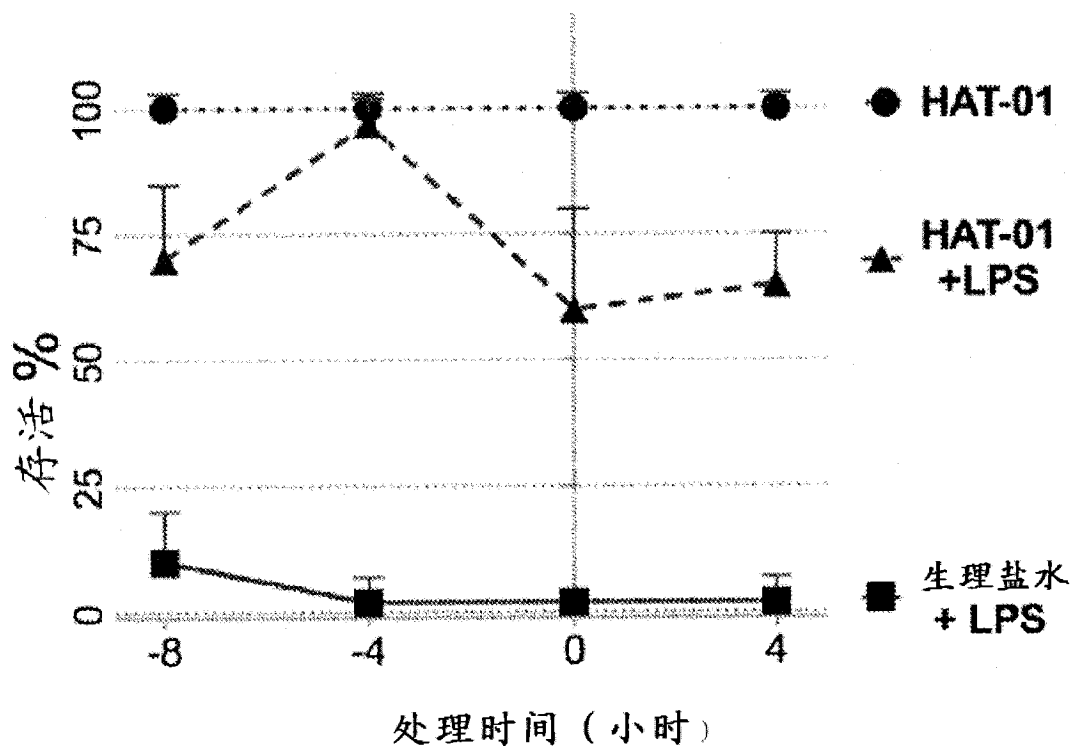


图4

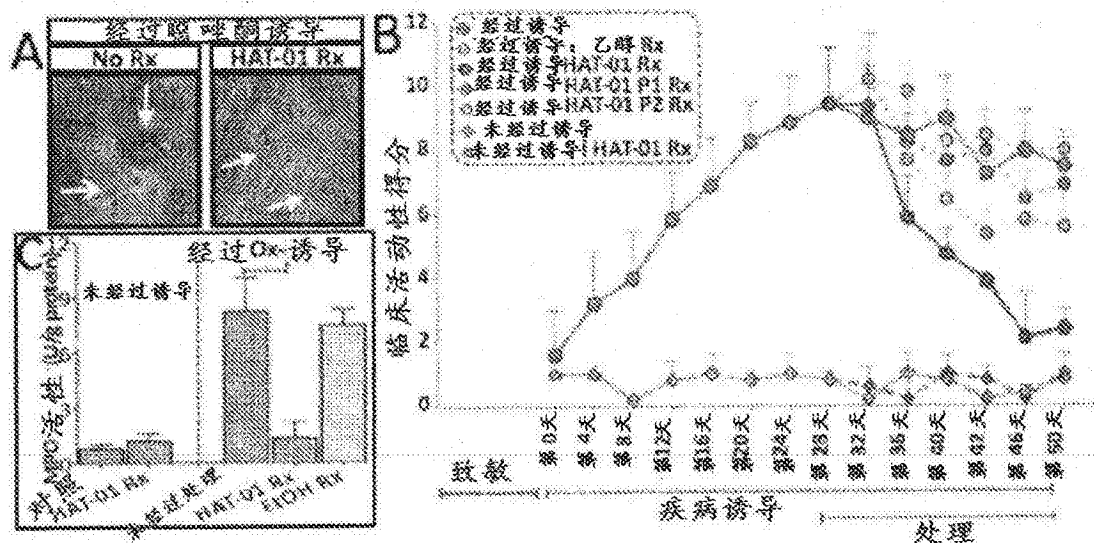


图5

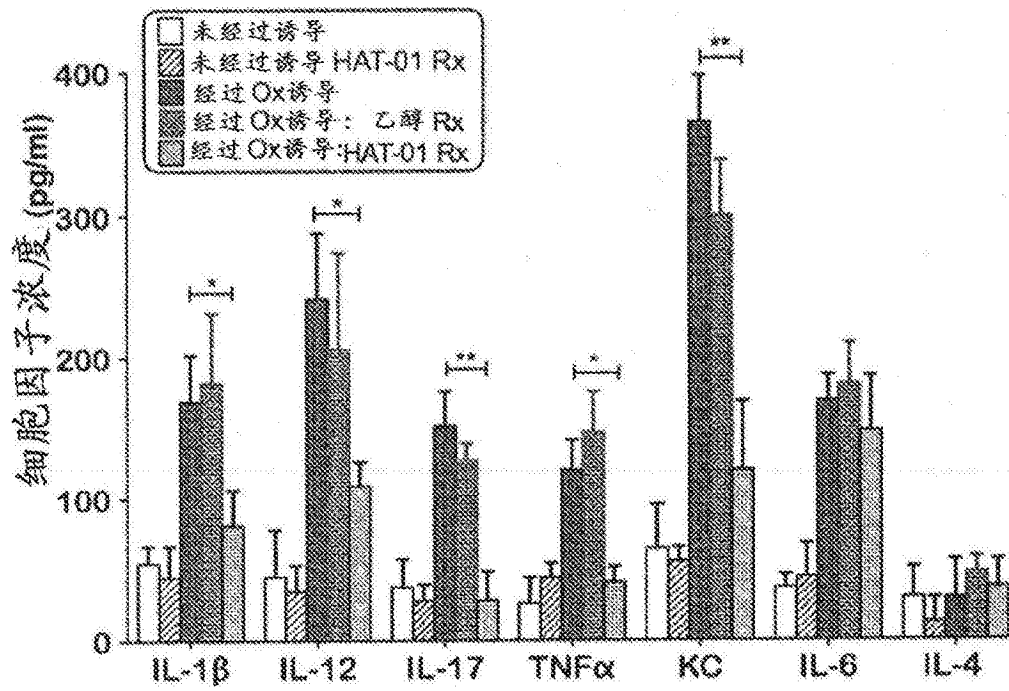


图6

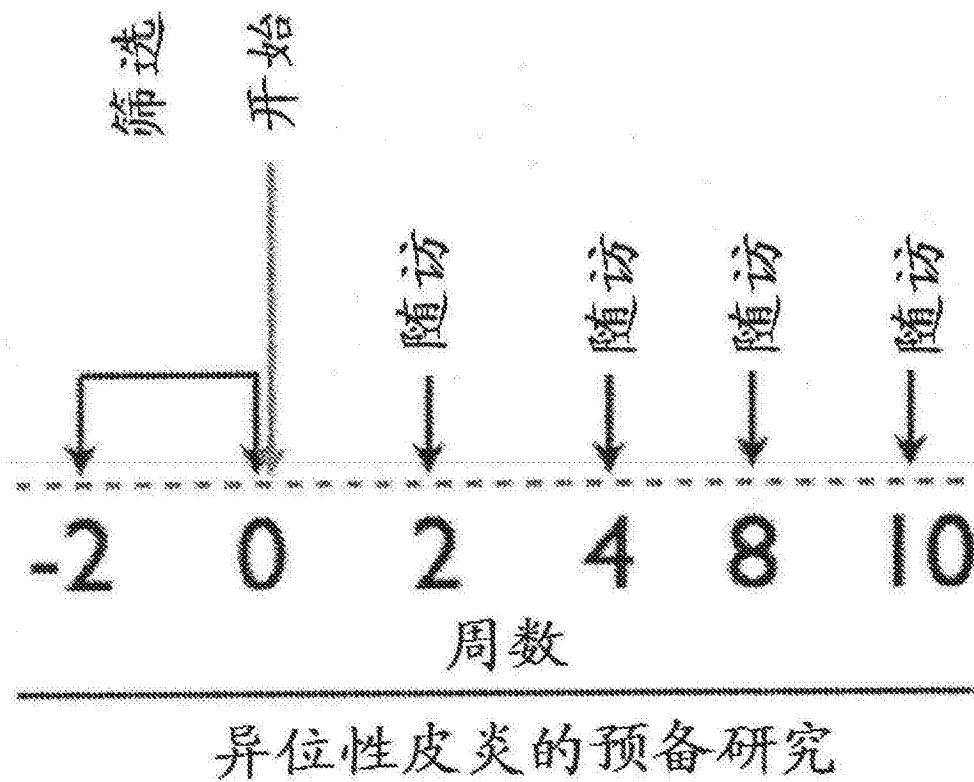


图7

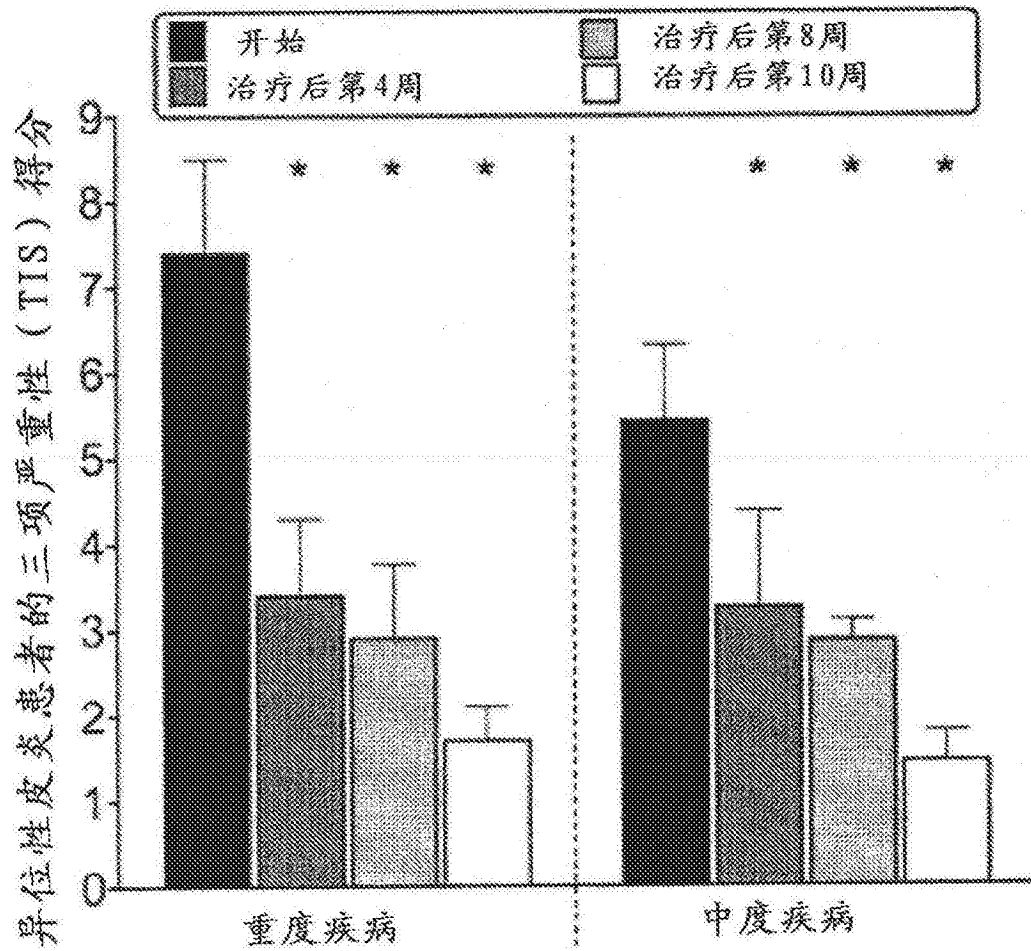


图8

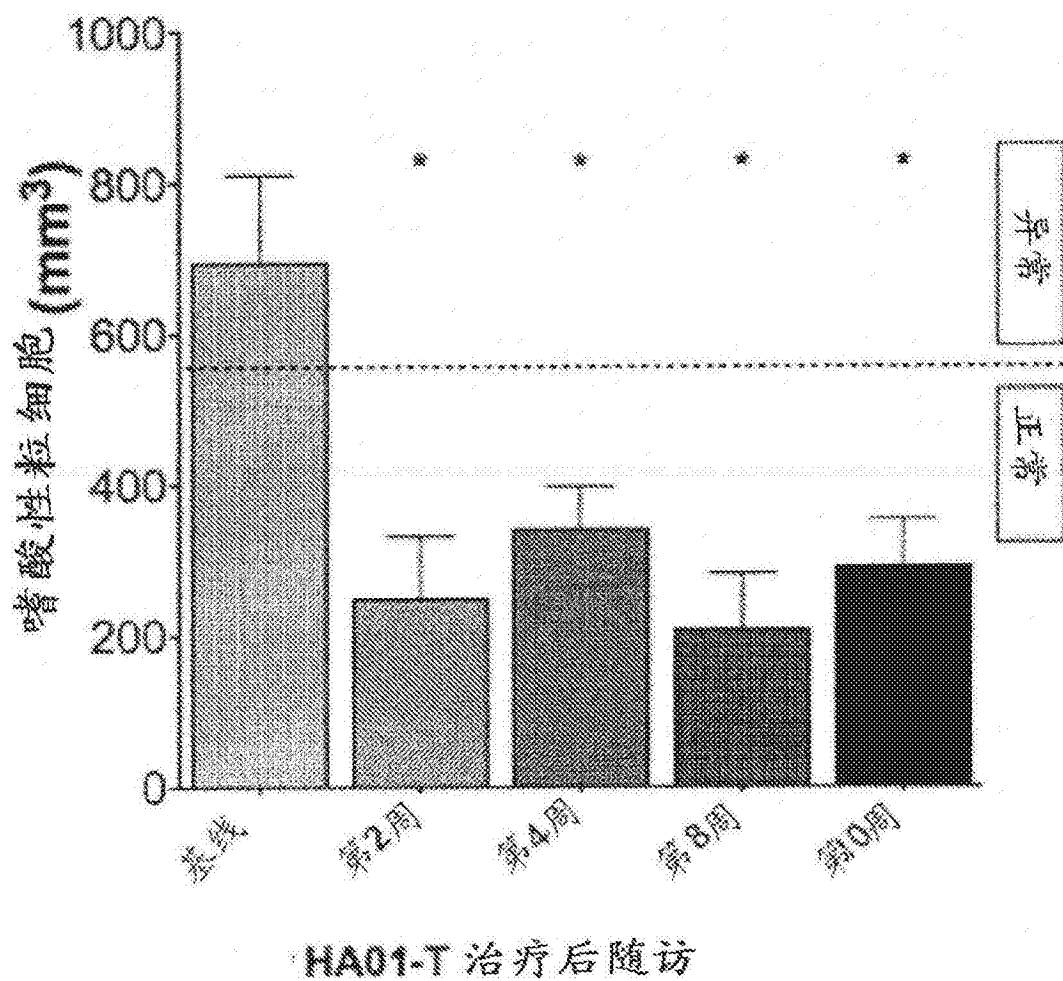


图9

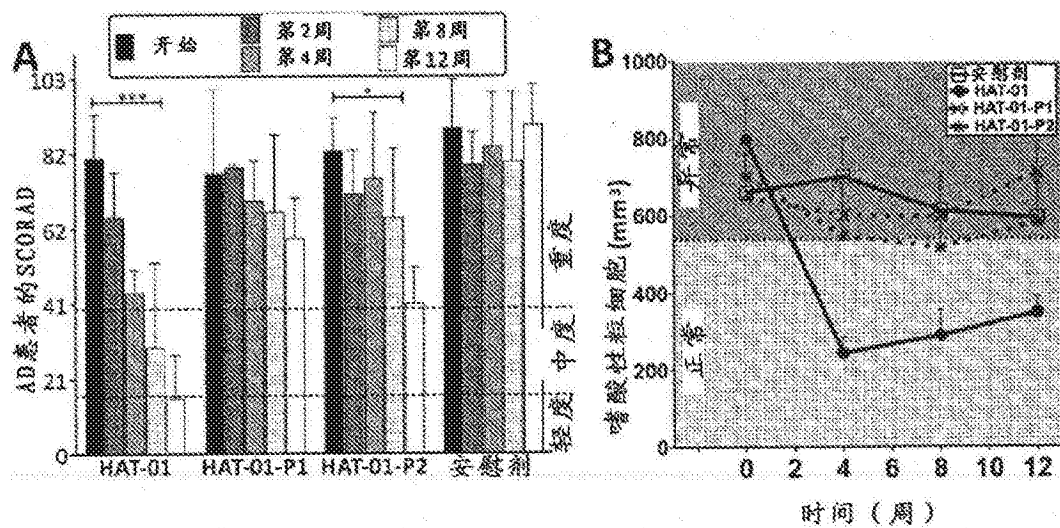


图10

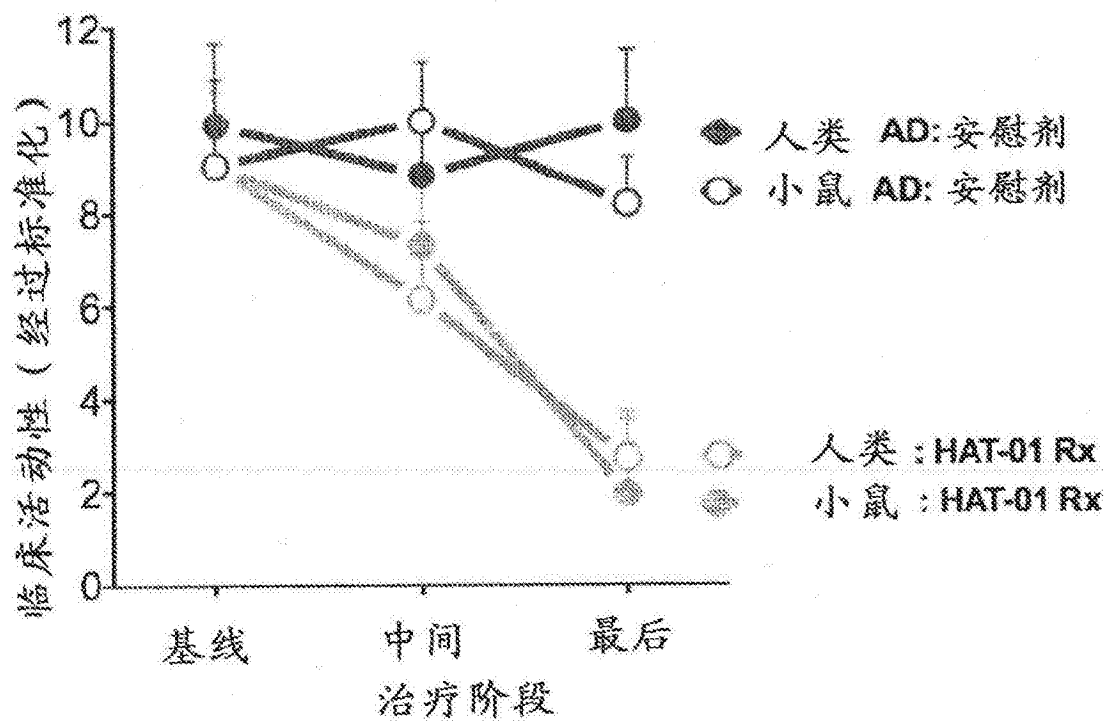


图11

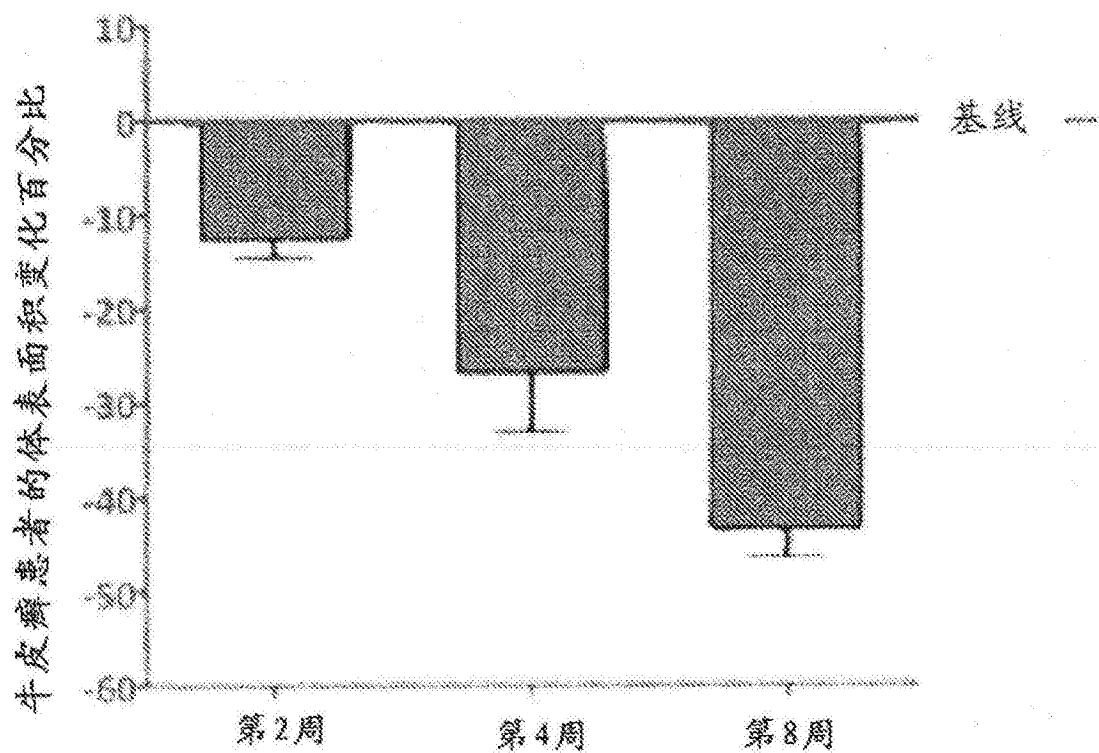


图12

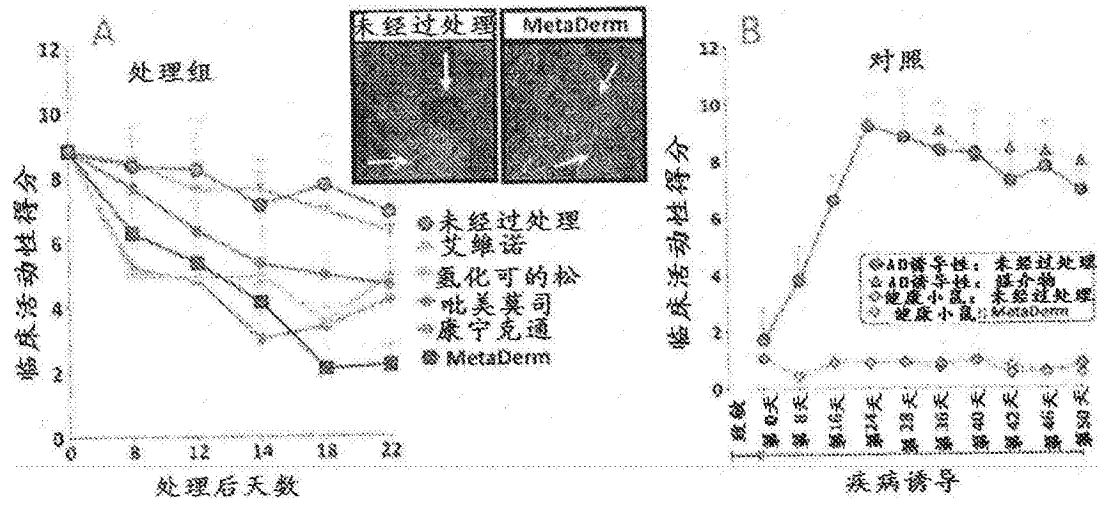


图13