



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105682671 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

---

(21) 申请号 201480060350. 5 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2014. 11. 07 *A61K 36/752*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61K 36/77*(2006. 01)  
61/901, 631 2013. 11. 08 US *A61K 36/8962*(2006. 01)  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 36/00*(2006. 01)  
2016. 05. 04 *A61K 36/185*(2006. 01)  
(86) PCT国际申请的申请数据 *A61P 35/00*(2006. 01)  
PCT/EP2014/074048 2014. 11. 07  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02015/067759 EN 2015. 05. 14  
(71) 申请人 传统医疗保健有限公司  
地址 马耳他瓦莱塔  
(72) 发明人 S·哈尔蒂 J·刘  
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002  
代理人 左路

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

---

(54) 发明名称

用于管理癌症和治疗癌症并存病的方法

(57) 摘要

一种用于管理癌症和用于治疗癌症并存病的方法,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、肌无力、恶心、呕吐、皮肤和皮肤附属结构不良反应;所述方法包括施用含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合物,所述葱属物种提取物含有槲皮素,所述组合物通过常规或非常规的口服、局部、胃肠外途径和肿瘤内注射,或其组合施用,或通过前述途径施用所述组合物作为其它疗法中的辅助增效剂。

1. 一种用于管理癌症和用于治疗癌症并存病的方法,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、肌无力、恶心、呕吐、皮肤和皮肤附属结构不良反应;所述方法包括施用含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合,所述葱属物种提取物含有槲皮素,所述组合物通过常规和非常规途径,和/或作为细胞疗法中的辅助增效剂,或局部途径,或胃肠外途径,或肿瘤内注射,或其组合而施用。

2. 权利要求1的用于管理癌症和用于治疗癌症并存病的方法,其中所述组合物含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和可可属物种提取物(粉化或未粉化),所述葱属物种提取物含有槲皮素。

3. 权利要求1或2的用于管理癌症和用于治疗癌症并存病的方法,其中基于四种活性成分的总重量,所述组合物含有30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化),其中所述葱属物种提取物含有槲皮素。

## 用于管理癌症和治疗癌症并存病的方法

### 技术领域

[0001] 本发明关注用于管理癌症和治疗癌症并存病的方法,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、认知功能受损、食欲不振、肌无力、恶心、呕吐、关节炎、器官损伤(包括但不限于放射诱导的烧伤、化疗和放疗的心脏毒性导致的心脏病)、高血压、血栓栓塞、偶发性胸痛、呼吸困难、呼吸短促、头晕、昏厥、苍白(苍白的皮肤和嘴唇)、头痛、难以集中注意力、失眠、难以保暖、流血问题、指甲损伤和皮肤附属结构不良反应,例如皮肤刺激和干燥、痛性和干燥性口腔溃疡。

### 背景技术

[0002] 迄今为止,主要的抗癌治疗策略包括抑制不受控制的细胞增殖。但是,因为肿瘤演变具有多层面的机制,应该考虑更多策略以处理癌症管理中还存在的缺口,并且更重要的是,缓解癌症治疗的副作用。先前的研究表明,炎性细胞和促炎性分子主要有助于肿瘤生长和进展。在实验设置中,炎性分子(例如细胞因子)的减少已知肿瘤发展。基于较早的研究,阻塞炎症似乎是癌症管理的相关策略。因此,控制或减少这样的“恶性火焰”(炎症)的过程代表癌症管理中的重要方法。

[0003] 抗癌疗法延长患者生命预期;然而,癌症相关的和其治疗相关的并存病成为癌症幸存者的问题。上面提及的疾病属于最担心的抗癌剂的副作用,对生活质量(QoL),以及生命预期不利,会降低QoL并提高死亡率。

[0004] 虚弱疲劳综合征(AFS)或癌症相关的疲劳是癌症患者在治疗期间和治疗之后感受到的常见症状,并且由病理性疲劳、缺乏耐力以及运动和认知功能受损组成。其是难以定义的症状,具有一组模糊的感觉,各患者不同。一些癌症研究报道了关于上面提及的并存病如何能够提高癌症相关的疲劳的严重性的发现。

[0005] 越来越多的研究检验了癌症相关的疲劳由促炎性细胞因子网络的激活驱动的假说。事实上,炎症似乎在癌症疗法之前、期间和之后的癌症相关的疲劳中起至关重要的作用。因此,控制或减少顽固性炎症过程可以有利于管理癌症相关的疲劳。

[0006] 癌症患者中的顽固性病理学病症可能偏爱促炎性介质/细胞因子表达上调,并导致全身持久的高水平慢性炎症,形成启动癌症并存病的重要基础。

[0007] 在癌症治疗的背景下,抗癌化学剂破坏快速分裂的癌细胞,以及所有快速分裂的非癌细胞,其经历由化疗剂和放疗攻击造成的细胞凋亡。如此多非癌细胞的大量凋亡导致了大量次生坏死细胞。这些坏死细胞会通过产生促炎性分子导致并维持炎症。

[0008] 许多内部和外部因素能够有助于不想要的延长的炎症。然而,人脉管系统中的活化的血管内皮细胞(EC)由于直接接触血液而在急性和慢性炎症的发展中其关键作用。因此,血管EC可能代表管理癌症和治疗癌症并存病的相关治疗靶标,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、肌无力、恶心、呕吐、皮肤和皮肤附属结构不良反应。

[0009] 炎症有助于肿瘤发生的发展的可能机制之一包括促炎性介质如细胞因子(例如白

介素8)和粘附分子例如ICAM-1(细胞内粘附分子1,也称为CD54)、E-选择素/ELAM-1(也称为CD62E)表达增强。可以在内皮细胞的膜上发现低密度的粘附分子,所述内皮细胞在整个脉管系统中沿血管的内表面排列。其表达水平在炎症过程中是至关重要的。促炎性分子的表达较低指示较小的炎症,而表达较高指示增大的炎症状态。根据毒性和病理学损害,所产生的TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子)将大大刺激粘附分子和细胞因子(例如E-选择素、ICAM-1和白介素8(IL-8))的表达。粘附分子和细胞因子表达增加通过向炎症位点补充白细胞(炎性细胞渗透通过局部血管内皮)介导免疫和炎性应答。

[0010] 之前的研究显示,与对照相比,在晚期乳腺癌患者中,可溶性E-选择素和ICAM-1的水平显著地更高。此外,粘附分子水平升高预示存活减少。另外,各种促炎性介质可能不仅开启倾向于肿瘤的炎性血管生成,一种基本由血管内皮生长因子控制的过程,还促进肿瘤转移。

[0011] 因此,为了减少有害炎症,关键在于限制这些促炎性分子的合成,以便减少异常的炎性应答。

[0012] 我们的研究显示,在分子水平,包含后文提及的成分的组合物是抗炎性剂,能够减少TNF $\alpha$ 诱导的粘附分子ICAM-1和E-选择素在HUVEC(人脐静脉内皮细胞)上的表达,以及细胞因子IL-8表达。这样的抗炎性潜力导致抑制肿瘤进展和较小肿瘤尺寸(见以上章节和实施例中的数据,所述数据自体外和体内研究获得)。因此,包含后文提及的成分的组合物提供抗炎性效果以支持管理癌症和治疗癌症并存病。

[0013] 在随机实验中,将包含后文提及的成分的组合物皮下注射入小鼠癌症模型。观察到,与非治疗小鼠相比,所述组合物抑制治疗的小鼠中的肿瘤生长和肿瘤尺寸(见实施例2中的数据,获得自体外和体内研究)。

[0014] 癌症患者将包含后文提及的成分的组合物用于局部配制物中,以阻止化疗诱导的秃头症。一些患者报告,除了对不想要的脱发的有益效果之外,他们患有的其它症状,如疲劳,开始稳定地改善。

## 发明内容

[0015] 患有肝癌的患者口服施用包含后文提及的成分的组合物。基于内科医生和患者的报告和摄入所述组合物之前和之后拍摄的照片,他的一般状况开始显著改善,包括癌症相关的疲劳的缓和。

[0016] 通过口服途径、局部或胃肠外途径、肿瘤内注射或其组合施用含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合物,所述葱属物种提取物含有槲皮素,发现所述施用对于管理癌症和治疗癌症并存病具有新的且之前位置的效果。

[0017] 本发明建议一种用于管理癌症和治疗癌症并存病的方法,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、肌无力、恶心、呕吐、皮肤和皮肤附属结构不良反应,所述方法包括施用含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合物,所述葱属物种提取物含有槲皮素,所述组合物通过常规和非常规途径,和/或作为细胞疗法中的辅助增效剂,或局部途径,或胃肠外途径,或肿瘤内注射,或其组合而施用。

## 附图说明

[0018] 图1对应在不同时间测量的平均体重(克)的曲线。

[0019] 图2对应在不同时间测量的平均肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)的曲线。

[0020] 发明详述

[0021] 特别地,本发明涉及一种用于管理癌症和治疗癌症并存病的方法,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、认知功能受损、食欲不振、肌无力、恶心、呕吐、关节炎、器官损伤(包括但不限于放射诱导的烧伤、化疗和放疗的心脏毒性导致的心脏病)、高血压、血栓栓塞、偶发性胸痛、呼吸困难、呼吸短促、头晕、昏厥、苍白(苍白的皮肤和嘴唇)、头痛、难以集中注意力、失眠、难以保暖、流血问题、指甲损伤和皮肤附属结构不良反应,例如皮肤刺激和干燥、痛性和干燥性口腔溃疡,所述方法包括通过口服途径、局部或胃肠外途径、肿瘤内注射或其组合施用含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0022] 在管理癌症和治疗癌症并存病的方法中,根据本发明,特别感兴趣的那些是这样的方法,其中基于四种活性成分的总重量,优选的口服组合物组合物含有30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化),所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0023] 根据实施方案,基于四种活性成分的总重量,所述组合物包含30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)、0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化)、0.5%至3.0%重量百分比的氯化钠和25%至50%重量百分比的甘油,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0024] 在管理癌症和治疗癌症并存病的方法中,更优选的那些是这样的方法,其中所述组合物不仅用作常规口服组合物、用于注射的组合物、局部应用,还用作辅助增效剂用于管理癌症和治疗相关的并存病。基于四种活性成分的总重量,所述组合物含有30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化),所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0025] 根据实施方案,基于四种活性成分的总重量,所述组合物含有30%至93%重量百分比的洋葱(*Allium cepa*)提取物、3%至33%重量百分比的柠檬(*Citrus lemon*)提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化)。

[0026] 根据实施方案,基于四种活性成分的总重量,所述组合物包含30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)、0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化)、0.5%至3.0%重量百分比的氯化钠和25%至50%重量百分比的甘油,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0027] 术语葱属物种提取物具体指从葱属(百合科)的所有物种特别是洋葱获得的提取物和天然提取物,其可能含有槲皮素。术语柑橘属物种提取物具体指从柑橘属(芸香科)的所有物种特别是柠檬获得的提取物和天然提取物。术语泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)具体指从泡林藤属(无患子科)的所有物种特别是瓜拿纳(*Paullinia cupana*)获得的提取物和天然提取物。术语可可属物种提取物(粉化或未粉化)具体指从可可属(锦葵科)的所有物种特别是可可(*Theobroma cacao*)获得的提取物和天然提取物。

[0028] 根据本发明,所用的最优的组合是那些基于四种活性成分的总重量,含有约87%重量百分比的洋葱提取物、约12%重量百分比的柠檬提取物、约0.5%重量百分比的瓜拿纳提取物(粉化或未粉化)和约0.5%重量百分比的可可提取物(粉化或未粉化)的组合,所述洋葱提取物含有槲皮素。

[0029] 根据本发明,所述组合物以混合物的形式长期施用,所述混合物含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0030] 根据本发明的实施方案,所述组合物在数月或更长的时期中每日施用,所述组合物含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0031] 为了获得对于管理癌症和治疗癌症并存病的可测量的效果,必需长期施用所述组合物,优选至少6个月。当使用根据本发明获得的组合物时,剂量可以在相当宽的范围内变化,并且必须根据所治疗的人和所关注的病症进行设置。药物组合物通常含有0.4至1000mg,优选2至400mg如上限定的活性成分,所述活性成分为干燥提取物形式。

[0032] 本发明还涉及组合物,其含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分,所述葱属物种提取物含有槲皮素,所述组合物用于通过常规或非途径,和/或作为细胞疗法中的辅助增效剂,或局部途径,或胃肠外途径,或肿瘤内注射,或其组合,管理癌症和治疗癌症并存病,所述癌症并存病包括但不限于癌症相关的疲劳、恶病质、厌食、疼痛、贫血、虚弱、抑郁、肌无力、恶心、呕吐、皮肤和皮肤附属结构不良反应。

[0033] 根据本发明的实施方案,用于管理癌症和治疗癌症并存病的组合物含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和可可属物种提取物(粉化或未粉化),所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0034] 根据本发明进一步的实施方案,基于四种活性成分的总重量,用于管理癌症和治疗癌症并存病的组合物含有30%至93%重量百分比的葱属物种提取物、3%至33%重量百分比的柑橘属物种提取物、0.10%至2.5%重量百分比的泡林藤属物种提取物(粉化或未粉化)和0.10%至2.5%重量百分比的可可属物种提取物(粉化或未粉化),所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0035] 治疗的实施例

[0036] 患者每天通过口服、局部、胃肠外途径或肿瘤内注射(单独或组合)接受治疗,所述治疗含有:

- [0037] - 洋葱提取物(含有槲皮素): 87.04 %  
 - 柠檬提取物: 11.96 %  
 - 瓜拿纳提取物: 0.50 %  
 - 可可提取物: 0.50 %

[0038] (此后称为组合物A)。

[0039] 如专利申请W0 2008/113912的实施例1中所说明的制备此涂剂(lotion)。

[0040] 组合物A是四种天然成分的混合物,据报道对异常细胞凋亡以及炎症过程中的缺陷有益影响。这说明组合物A能够在管理上文提到的癌症和癌症治疗相关的并存病中有积极影响。

[0041] 实施例1:通过抑制TNF $\alpha$ -诱导的促炎性分子ICAM-1、E选择素和白介素8的表达(如表2a、2b和2c所总结),研究含有葱属物种提取物、柑橘属物种提取物、泡林藤属物种提取物和可可属物种提取物作为活性成分的组合物抗炎性作用,所述葱属物种提取物含有槲皮素。

[0042] 表1:所测试的组合物

组合物	成分	总 %wt
A	洋葱	50.0
	柑橘属	50.0
B	洋葱	87.5
	柑橘属	12.5
C	洋葱	87.0
	柑橘属	12.0
	瓜拿纳干燥提取物	0.5
	可可干燥提取物	0.5
对照	培养基	

[0044] 表2a. “组合物”对粘附分子ICAM-1(CD54)在内皮细胞(HUVECs)表面上的表达的影响

[0045]

组合物	通过 sABC*测量的非处理细胞	通过 sABC*测量的 TNF 处理的细胞	与对照相比的 % 增加 (+) % 减少 (-)
培养基(对照)	3 172	386 181	
A	2 061	296 561	-23%
B	1 947	297 444	-23%
C	1 664	254 171	-34%

[0046] \*每细胞结合的特异性抗体

[0047] 表2b. “组合物”对粘附分子E-选择素/ELAM-1(CD62E)在内皮细胞(HUVECs)表面上的表达的影响

组合物	通过 sABC*测量的非处理细胞	通过 sABC*测量的 TNF 处理的细胞	与对照相比的 % 增加 (+) % 减少 (-)
[0048] 培养基(对照)	不可测	3 074	
A	251	4 235	+38%
B	186	3 447	+12%
C	65	1 648	-46%

[0049] \*每细胞结合的特异性抗体

[0050] 表2c. “组合物”对细胞因子白介素8(IL-8)在内皮细胞(HUVECs)表面上的表达的影响

组合物	通过 sABC*测量的非处理细胞	通过 sABC*测量的 TNF 处理的细胞	与对照相比的 % 增加 (+) % 减少 (-)
[0051] 培养基(对照)	1 164	5 406	
A	1 067	6 274	+16%
B	1 015	5 563	+3%
C	887	4 827	-11%

[0052] \*每细胞结合的特异性抗体

[0053] 实施例2:使用携带皮下人类KB类肿瘤的裸鼠研究新的“组合物”的抗肿瘤活性

[0054] 图1是具有皮下人类KB类肿瘤的裸鼠的平均体重曲线。小鼠在第7天随机化,并分别接受每天注射100 $\mu$ l,0.3%和1%的组合物溶液(THI),连续注射5天。

[0055] 在图1中,x轴代表时间(天);y轴代表裸鼠的平均体重(g)。蓝色(曲线2):对照运载工具;粉色(曲线3):0.3%的组合物(THI);黄色(曲线1):1%的组合物(THI)。未观察到显著的体重改变。

[0056] 图2是具有皮下人类KB类肿瘤的裸鼠的平均肿瘤体积曲线。小鼠在第7天随机化,并分别接受每天注射100 $\mu$ l,0.3%和1%的组合物溶液(THI),连续注射5天。

[0057] 在图2中,x轴代表时间(天);y轴代表裸鼠的平均肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)。蓝色(曲线2):对照运载工具;粉色(曲线3):0.3%的组合物(THI);黄色(曲线1):1%的组合物(THI)。未观察到显著的体重改变。0.3%的组合物(THI)与对照相比,显示抗肿瘤作用。

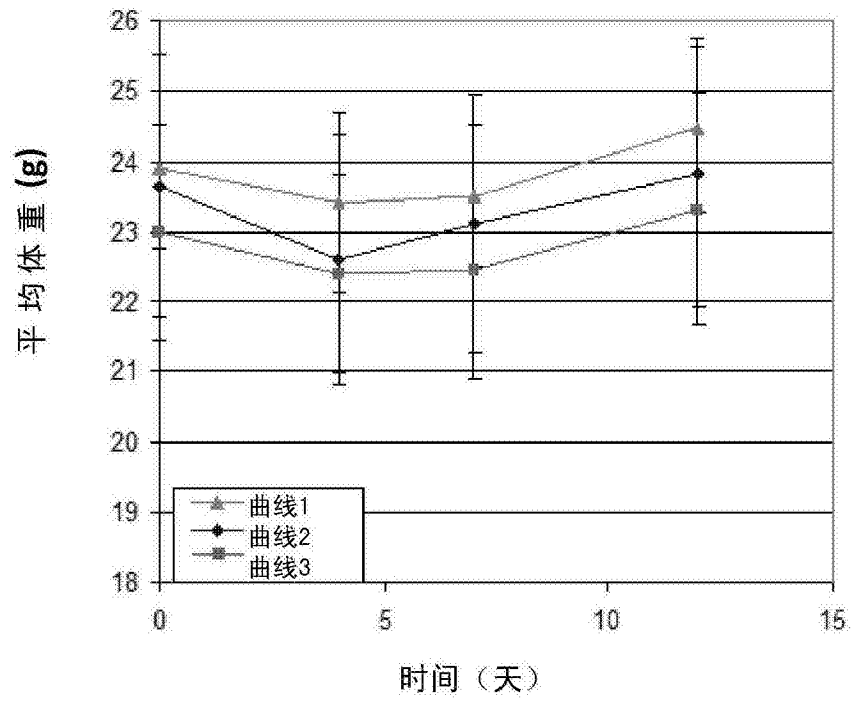


图1

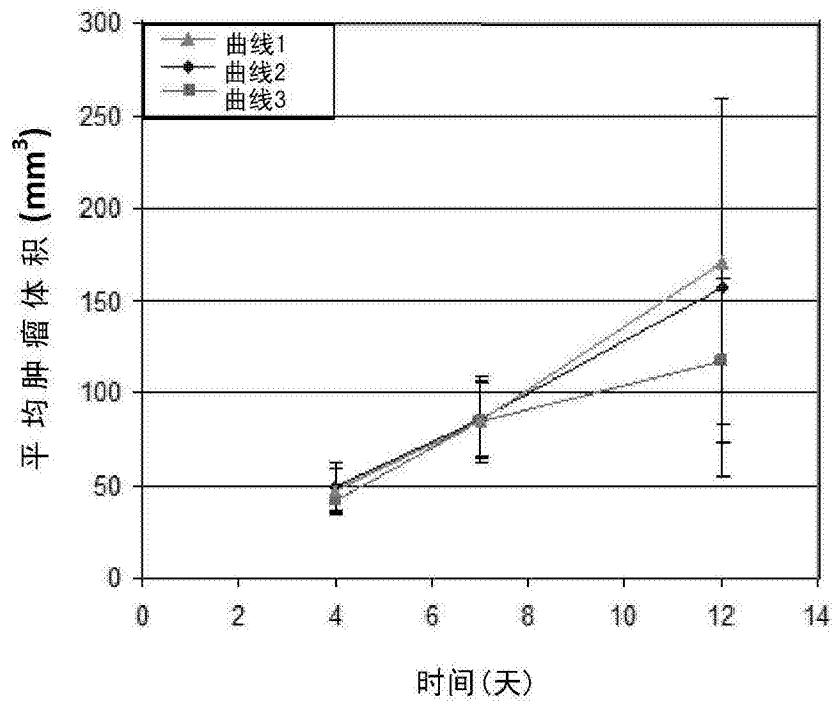


图2