

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480006500.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

C07D 493/20 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月12日

[11] 公开号 CN 1758905A

[22] 申请日 2004.2.12

[21] 申请号 200480006500.0

[30] 优先权

[32] 2003.2.12 [33] US [31] 60/446,743

[86] 国际申请 PCT/US2004/004067 2004.2.12

[87] 国际公布 WO2004/071506 英 2004.8.26

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.9

[71] 申请人 乔治敦大学

地址 美国华盛顿

[72] 发明人 理查德·施莱格尔

丹-保罗·哈特曼

阿斯特丽德·贝格

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 杨青 樊卫民

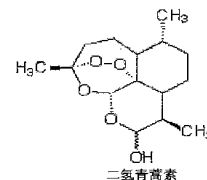
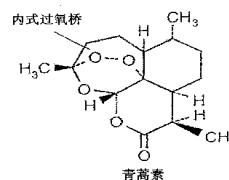
权利要求书 6 页 说明书 20 页 附图 5 页

[54] 发明名称

青蒿素在治疗致癌病毒诱导的肿瘤和治疗病毒感染中的应用

[57] 摘要

在某些方面, 本发明涉及通过施用青蒿素 - 相关化合物治疗增生性子宫颈紊乱 (诸如子宫颈癌和子宫颈非典型增生) 以及治疗病毒感染的方法。在某些方面, 本发明涉及通过施用青蒿素 - 相关化合物治疗由致癌病毒诱导的肿瘤的方法, 杀死或抑制鳞状细胞性癌的方法, 以及抑制病毒复制的方法。



1. 一种治疗患病毒感染的个体的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

5

2. 根据权利要求 1 的方法，其中青蒿素-相关化合物是青蒿素。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中青蒿素-相关化合物是选自二氢青蒿素，蒿甲醚，蒿乙醚，青蒿琥酯，artelinic acid，以及二氢青蒿素丙基碳酸盐的青蒿素衍生物。

10

4. 根据权利要求 1 的方法，其中病毒选自：人乳头瘤病毒(HPV)，I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1)，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，人类免疫缺陷性病毒(HIV)，腺病毒和流感病毒。

15

5. 根据权利要求 4 的方法，其中的疱疹病毒为埃-巴二氏病毒(EBV)，巨细胞病毒(CMV)或疱疹病毒 8(HHV8)。

6. 根据权利要求 1 的方法，其中青蒿素-相关化合物通过选自如下的途径进行施用：口服，局部施用，非肠道施用，叶鞘内施用，直肠施用，全身性施用，肌内施用以及静脉内施用。

20

7. 根据权利要求 1 的方法，其中青蒿素-相关化合物与药用载体一起配制。

25

8. 根据权利要求 1 的方法，其中青蒿素-相关化合物与抗-病毒药物一起施用。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中青蒿素-相关化合物和抗-病毒药物在同一制剂中。

30

10.治疗患增生性子宫颈紊乱个体的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

5 11. 根据权利要求 10 的方法，其中青蒿素-相关化合物是青蒿素。

12. 根据权利要求 10 的方法，其中青蒿素-相关化合物是选自二氢青蒿素，蒿甲醚，蒿乙醚，青蒿琥酯，artelinic acid，以及二氢青蒿素丙基碳酸盐的青蒿素衍生物。

10

13. 根据权利要求 10 的方法，其中增生性子宫颈紊乱为子宫颈癌。

14. 根据权利要求 10 的方法，其中增生性子宫颈紊乱为子宫颈非典型增生。

15

15. 根据权利要求 10 的方法，其中青蒿素-相关化合物通过选自如下的途径进行施用：口服，局部施用，非肠道施用，叶鞘内施用，直肠施用，全身性施用，肌内施用以及静脉内施用。

20

16. 根据权利要求 10 的方法，其中青蒿素-相关化合物与药用载体一起配制。

17. 根据权利要求 10 的方法，其中青蒿素-相关化合物与选自如下的抗癌治疗相结合：施用抗-癌症药物，放射治疗，光照疗法和免疫治疗。

25

18. 根据权利要求 17 的方法，其中青蒿素-相关化合物和抗-癌药物在同一制剂中。

30

19. 根据权利要求 10 的方法，其中增生性子宫颈紊乱与乳头状瘤病毒感染有关。

5 20. 一种杀死或抑制人乳头瘤病毒感染的细胞生长的方法，包括将细胞与足以杀死或抑制受感染细胞生长量的青蒿素-相关化合物接触。

21. 根据权利要求 20 的方法，其中的细胞为人细胞。

10 22. 根据权利要求 21 的方法，其中的人细胞选自：子宫颈癌细胞，肛门直肠鳞状癌细胞，皮肤鳞状细胞癌细胞，皮肤基底癌细胞，和口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌细胞。

15 23. 一种杀死或抑制被病毒感染的细胞生长的方法，包括将细胞与足以杀死或抑制受感染细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。

24. 根据权利要求的 23 方法，其中的病毒选自：HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒和流感病毒。

20 25. 根据权利要求 23 的方法，其中的细胞为人细胞。

26. 一种治疗人乳头瘤病毒感染的个体的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体，其中青蒿素-相关化合物选择性地杀死或抑制乳头状瘤病毒感染细胞的生长。

25 27. 根据权利要求 26 的方法，其中的细胞为人细胞。

30 28. 根据权利要求 27 的方法，其中的人细胞选自：子宫颈癌细胞，肛门直肠鳞状癌细胞，皮肤鳞状细胞癌细胞，皮肤基底癌细胞，和口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌细胞。

29. 一种治疗病毒感染个体的方法，包括将病毒感染细胞与治疗有效量的青蒿素-相关化合物接触，其中青蒿素-相关化合物选择性地杀死或抑制病毒感染细胞的生长。

5

30. 根据权利要求的 29 方法，其中的病毒选自：HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒和流感病毒。

31. 根据权利要求 29 的方法，其中的细胞为人细胞。

10

32. 一种治疗个体由人乳头瘤病毒引起的病症的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

33. 一种治疗个体由病毒引起的病症的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

15

34. 根据权利要求的 33 方法，其中的病毒选自：HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒和流感病毒。

35. 一种杀死或抑制个体的非-恶性 HPV 感染细胞的生长的方法，包括将细胞与足以杀死或抑制细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。

20

36. 根据权利要求 35 的方法，其中的细胞选自：喉乳头状瘤细胞，生殖器官乳头状瘤(疣)细胞，和常见的手足疣的细胞。

25

37. 一种治疗患致癌病毒诱导肿瘤的个体的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

38. 根据权利要求的 37 方法，其中的致癌病毒选自：HPV，

30

HTLV-1, 疱疹病毒, 类 SV40 病毒, 肝炎病毒和腺病毒。

39. 根据权利要求 37 的方法, 其中的肿瘤在人或动物体中。

5 40. 根据权利要求 37 的方法, 其中的肿瘤是良性的或恶性的。

41. 根据权利要求 37 的方法, 其中的肿瘤选自: 子宫颈瘤, 在
其它生殖器官部位的肿瘤, 直肠瘤, 口腔瘤, 上呼吸道肿瘤, 表皮肿
瘤, 喉的乳头状瘤, 生殖器、手和足的疣, 恶变前病变, 间皮细胞瘤,
10 骨肉瘤, 腮腺瘤, 鼻咽癌, 何杰金氏病, 淋巴瘤和肝细胞癌。

42. 一种杀死或抑制个体的鳞状细胞性癌的方法, 包括将治疗有
效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。

15 43. 根据权利要求 42 的方法, 其中鳞状细胞性癌选自头和颈,
口腔, 咽, 喉, 气管和支气管的鳞状细胞性癌。

44. 根据权利要求 42 的方法, 其中的鳞状细胞性癌包括 HPV 感
染。

20 45. 一种杀死或抑制鳞状细胞性癌的方法, 包括将癌瘤与足以杀
死或抑制癌细胞生长量的青蒿素-相关化合物接触。

46. 一种抑制个体病毒复制的方法, 包括将治疗有效量的青蒿素-
25 相关化合物施用于个体。

47. 根据权利要求 46 的方法, 其中的病毒选自: 人乳头瘤病毒
(HPV), I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-46), 疱疹病毒, 类 SV40 病
毒, 肝炎病毒, 人类免疫缺陷性病毒(HIV), 腺病毒和流感病毒。

30

48. 根据权利要求 46 的方法，其中的病毒为致癌病毒。

49. 根据权利要求 48 的方法，其中的致癌病毒选自：HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒和腺病毒。

5

50. 根据权利要求 46 的方法，其中的病毒为非-致癌病毒。

51. 根据权利要求 50 的方法，其中的非-致癌病毒选自：HIV 和流感病毒。

10

52. 一种抑制病毒复制的方法，包括将病毒与足以抑制病毒复制量的青蒿素-相关化合物接触。

53. 一种含有一种青蒿素-相关化合物和一种不是青蒿素-相关化合物的第二治疗药物的药物组合物。

15

54. 根据权利要求 53 的药物组合物，其中的第二治疗药物为一种化疗药物。

青蒿素在治疗致癌病毒
诱导的肿瘤和治疗病毒感染中的应用

5

背景技术

尽管出现了 Papanicolaou(Pap)涂片，但子宫颈癌和前-癌对于女性而言仍然是重要的健康问题，尤其是对美国和发展中国家的未充分监控的女性而言。在世界范围内，每年有 250,000 女性死于此种癌症。

10 子宫颈非典型增生子宫颈细胞一种恶变前或癌前期的转变，如不进行
治疗则可能发展为子宫颈癌。

子宫颈癌的主要危险因素是人乳头瘤病毒(HPV) 感染。乳头状瘤病毒
病毒感染导致 99%的女性子宫颈癌，以及大部分的肛门直肠鳞状细胞
15 癌。此外，乳头状瘤病毒被发现存在于皮肤的鳞状和基底细胞癌以及
口腔、咽和喉的鳞状细胞癌细胞中。乳头状瘤病毒也诱导许多的良性
肿瘤包括生殖器官疣和常见的手足疣。它们也诱导儿童和成人的咽喉
乳头状瘤。目前，没有有效的药物疗法用于治疗人乳头瘤病毒(HPV)
感染及其诱导的并发肿瘤。

20

临床试验评价了注射干扰素到乳头状瘤病毒病灶中并且显示具有
一定的效果。然而，在停止服药干扰素之后病毒感染立即复发。局部
施用其它的化合物诸如 5-氟尿嘧啶(5FU)和鬼臼霉素是有毒的并且同
时杀死了感染的和正常的细胞。这些疗法不是高度有效的并且并不特
25 异性地靶向肿瘤细胞。最近的疗法是尝试性的使用离子抗病毒疗法
(ICVT)，其是 Henderson Marley 开发的(参见，例如，WO01/49300，
WO01/49242，WO01/66100，WO 02/24207)。由于抗病毒疗法对乳头
状瘤病毒感染没有效果，目前的临床方法是开发预防感染的疫苗。疫
苗提供了非常大的希望，并且动物研究发现它们是高度安全的。然而，
30 在感染人的 100 种乳头状瘤病毒中，至少有 5 种类型诱导子宫颈癌。

因此为预防这种女性癌开发多价疫苗是必需的。目前试验仅仅评价抗 HPV16 型的单价疫苗并且这些试验不会在几年内完成。然后必须发展表达其它 HPV 型的衣壳蛋白的技术，其不一定是常规的方法。

5 多年来，病毒病已被认为对选择性的抗病毒化学疗法是顽固的，因为病毒的复制周期也被认为与正常的细胞代谢非常的接近并且任何抑制病毒繁殖的试图也将杀死(或严重地损伤)未感染的细胞。显然，需要其它治疗由病毒感染引起的病症诸如病毒感染和癌症(例如，宫颈癌)的方法，其是重要的公共卫生问题。

10

发明概述

本发明涉及通过施用青蒿素和/或青蒿素衍生物治疗由病毒包括人乳头瘤病毒(HPV)，I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1)、疱疹病毒(例如，埃-巴二氏病毒(EBV)，巨细胞病毒(CMV))、类 SV40 病毒、肝炎病毒、人类免疫缺陷性病毒(HIV)、腺病毒和流感病毒所引起的感染的方法，以及治疗与病毒感染相关的子宫颈紊乱(例如，子宫颈癌和子宫颈非典型增生)。本发明尤其涉及通过施用青蒿素和/或青蒿素衍生物(一或多种衍生物)选择性杀死或抑制细胞诸如恶变前的(癌变前的)以及恶性的(癌性)细胞生长的方法。

20

在一个实施方案中，本发明提供一种治疗患病毒感染的个体的方法。患病毒感染的个体(患者或受试者)通过施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物进行治疗。本申请全文中使用的，术语“青蒿素-相关化合物”包括青蒿素以及青蒿素衍生物(类似物)二者。病毒感染可能是由病毒诸如人乳头瘤病毒(HPV)、I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒、疱疹病毒(例如埃-巴二氏病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV))、类 SV40 病毒、肝炎病毒、人类免疫缺陷性病毒(HIV)、腺病毒以及流感病毒所引起的。

25

本发明的方法可用于治疗乳头瘤病毒的恶变前和恶性子宫颈病灶。在另一个实施方案中，本发明提供了治疗患增生性子宫颈紊乱的

30

个体的方法。在这些实施方案中，患增生性子宫颈紊乱的个体通过施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物进行治疗。此处所述的术语“增生性子宫颈紊乱”包括子宫颈癌和子宫颈前癌(例如，子宫颈非典型增生)。增生性的子宫颈紊乱可能与乳头瘤病毒感染有关。

5

青蒿素衍生物包括，但不限于，二氢青蒿素，蒿甲醚，蒿乙醚，青蒿琥酯，artelinic acid，和二氢青蒿素丙基碳酸盐。青蒿素-相关化合物可通过各种途径施用于个体，例如，口服，局部地，非肠道，叶鞘内的，全身地，肌内，直肠施用或静脉内。在某些实施方案中，青蒿素-相关化合物与药物载体一起配制。

10

在某些实施方案中，青蒿素或青蒿素衍生物与其它的抗-病毒或抗-癌治疗，诸如施用抗-病毒或抗-癌药物，放射治疗，光照治疗或免疫治疗相结合。抗-病毒或抗-癌剂可与青蒿素-相关的化合物在相同的制剂中或以分离的制剂形式一起施用来增强治疗。在这些实施方案中，青蒿素-相关的化合物和其它的治疗可同时施用(同时地)或在不同的时间(顺序地)施用，只要以能够产生预期的效果的以及在时间上充分地接近即可。

15

20

在另一个实施方案中，本发明提供了杀死或抑制被人乳头瘤病毒感染的细胞的方法，诸如子宫颈癌细胞，肛门直肠鳞状癌细胞，皮肤鳞状细胞癌细胞，皮肤基底癌细胞，以及口腔、咽和喉的鳞状细胞癌细胞。头和颈、食管、气管以及支气管(其中有一些含有 HPV)的鳞状细胞性癌也是潜在的靶。受感染细胞和充分量的杀死或抑制受感染细胞生长的青蒿素-相关的化合物相接触。在这些实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关的化合物被施用于需治疗的个体，例如，用于子宫颈癌、肛门直肠癌、鳞状的或基底细胞皮肤癌以及口腔、咽以及喉的鳞状癌的治疗。青蒿素-相关的化合物以充分杀死或抑制人乳头瘤病毒感染细胞的生长的量被通过适于其递送到需治疗位点的途径进行施用(例如，局部地，叶鞘内，直肠，口服，全身地，肌内或静脉内)。

25

30

在另一个实施方案中，本发明提供了一种杀死或抑制由致癌病毒诸如 HPV，HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒、肝炎病毒或腺病毒感染的细胞的方法。此外，HIV 和流感病毒是潜在的靶。受感染细胞和足以杀死或抑制受感染细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。在这些实施方案中，通过产生(适于)递送足以杀死或抑制受感染细胞的生长的量到需治疗的位点的途径，将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于需治疗由 HPV、HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV),类 SV40 病毒、肝炎病毒、HIV，腺病毒或流感病毒感染的个体。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗人乳头瘤病毒(HPV)感染个体的方法。在这些实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物被通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗的位点的途径施用于个体。这些实施方案对治疗各种其中个体被 HPV 感染的病症是有用的，诸如其中被杀死或抑制的细胞是子宫颈癌细胞，肛门直肠鳞状癌细胞，皮肤鳞状细胞癌细胞，皮肤基底癌细胞和口腔，咽和喉的鳞状细胞癌细胞的病症。头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞性癌也是潜在的靶。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗由病毒诸如 HPV，HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒、肝炎病毒，HIV，腺病毒或流感病毒感染的个体的方法。在这些实施方案中，通过产生(适于)递送足以杀死或抑制受感染细胞的生长的量到需治疗的位点的途径，将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于需治疗的由 HPV、HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒、肝炎病毒、HIV，腺病毒或流感病毒感染的个体。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗个体中由人乳头瘤病毒所引起的病症的方法。在此实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相

关化合物被通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径施用于个体。可通过本发明方法治疗由 HPV 引起的病症包括，但不限于，子宫颈癌，肛门直肠鳞状癌，皮肤的鳞状细胞癌或基底癌，以及口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗个体中由病毒引起的病症的方法。由病毒诸如 HPV、HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)、类 SV40 病毒、肝炎病毒、HIV、腺病毒或流感病毒引起病症，可通过本发明的方法进行治疗。在此实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物被通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径施用于个体。由这种病毒引起的可通过本发明方法治疗的病症包括，但不限于，癌症，诸如子宫颈癌，肛门直肠鳞状癌，皮肤的鳞状细胞癌或基底癌，以及口腔、咽、喉的鳞状细胞癌。具有诱导人或动物的肿瘤的能力的病毒称为“致癌”病毒。也就是说，它们靶向致癌病毒。它们包括，但不限于，HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒，肝炎病毒以及腺病毒。青蒿素-相关化合物还可以用于抑制非-致癌病毒，诸如 HIV 以及流感病毒。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗个体非-恶性乳头状瘤病毒感染的方法，诸如良性肿瘤例如喉的乳头状瘤、生殖器的乳头状瘤(疣)以及常见的手足疣。受感染细胞和足以杀死或抑制受感染细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。例如，治疗有效量的青蒿素-相关化合物被通过将化合物递送到将杀死或抑制受感染细胞的靶位(例如，喉组织，生殖器官疣或常见的手足疣)的途径施用于个体。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种治疗患致癌病毒诱导的肿瘤的个体的方法。在此实施方案中，患致癌病毒诱导的肿瘤的个体被施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物。致癌病毒是病毒的集和其包括，但不限于，HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类

SV40 病毒，肝炎病毒以及腺病毒。致癌病毒-诱导的肿瘤可产生在人或非人类动物体中。为了进行说明，乳头状瘤病毒诱导的肿瘤包括在下列位点处的病变：颈，其它的生殖器官位点(例如，阴道，阴茎等等)，直肠，口腔，上呼吸道以及表皮。类 SV40 病毒诱导的肿瘤包括人间皮细胞瘤，骨肉瘤以及腮腺瘤。疱疹病毒诸如 EBV 诱导的肿瘤，包括鼻咽癌和何杰金氏病。HTLV-1 诱导的肿瘤包括淋巴瘤。肝炎病毒诱导的肿瘤包括肝细胞癌。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种杀死或抑制个体的鳞状细胞性癌的方法，包括将治疗有效量青蒿素-相关化合物施用于个体。鳞状细胞性癌选自头和颈，口腔，咽，喉，气管和支气管的鳞状细胞性癌。任选地，鳞状细胞性癌包括 HPV 感染。

在另一个实施方案中，本发明提供了一种杀死或抑制鳞状细胞性癌的方法，包括将癌瘤与足以杀死或抑制癌细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。

在另一个实施方案中，本发明提供了抑制病毒在个体中复制的方法，包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。病毒选自：人乳头瘤病毒(HPV)，I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1)，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，人类免疫缺陷性病毒(HIV)，腺病毒和流感病毒。在某些方面，病毒是致癌病毒(例如，HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒或腺病毒)。在其它的方面，病毒是非-致癌病毒(例如，HIV 或流感病毒)。

25

在另一个实施方案中，本发明提供了抑制病毒复制的方法，包括将病毒与足以抑制病毒复制的量的青蒿素-相关化合物接触。

在又一个实施方案中，本发明提供了含有青蒿素-相关化合物和不是青蒿素-相关化合物的第二治疗药物的药物组合物。优选地，第二

30

药物是化疗剂。

5 在治疗个体方法的所有实施方案中，一或多种青蒿素-相关化合物可共同施用(同时地)或在不同的时间(顺序地)施用。此外，青蒿素-相关化合物可与另一个类型或另一些类型的化合物(非-青蒿素化合物)一起施用。两种类型的化合物可同时或顺序施用。

附图说明

10 图 1 显示了青蒿素及其生物活性新陈代谢衍生物，二氢青蒿素(DHA)的结构。

图 2 显示了青蒿素对于子宫颈癌细胞是致死的。

图 3 显示了宫颈癌细胞，而不是正常子宫颈细胞，被青蒿素有效地杀死。

15 图 4 显示了二氢青蒿素(DHA)对 EBV 阳性的细胞系，Namalwa 细胞，的作用。

图 5 显示了二氢青蒿素(DHA)对 HTLV-I 阳性细胞系，MJ 细胞，的作用。

发明详述

20 本发明在某种程度上基于，申请人发现了青蒿素和/或青蒿素衍生物(类似物)在杀死或抑制人乳头瘤病毒转化细胞(例如，子宫颈癌细胞)以及由其它类型病毒诸如 HTLV-1、疱疹病毒、类 SV40 病毒、肝炎病毒、HIV、腺病毒或流感病毒转化的细胞的生长中是有效的。如在这里描述的，申请人表明了青蒿素杀死子宫颈癌细胞、而不是正常的子宫颈细胞。因此，青蒿素及其衍生物可用于治疗病毒感染，和由
25 这种病毒感染引起的病症诸如子宫颈癌症和子宫颈前癌。青蒿素目前应用于人作为抗疟疾药物且可局部和全身施用。

30 在某些实施方案中，本发明提供了治疗患病毒感染或增生性子宫颈紊乱的个体的方法。如在这里所应用的，由本发明方法治疗的个体(患

者或受试者)可以是人或非-人动物。此种个体被通过施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物进行治疗。此处所述的术语“青蒿素-相关化合物”包括青蒿素和青蒿素衍生物二者或类似物。青蒿素衍生物或类似物可以是合成的，半合成的或天然的。

5

在一个方面，本发明的方法可用于治疗由人乳头瘤病毒(HPV)、I型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1)、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)、类 SV40 病毒、肝炎病毒、人类免疫缺陷性病毒(HIV)、腺病毒或流感病毒引起的个体感染的方法。本方法还可以用于治疗由对青蒿素或青蒿素衍生物敏感的其它病毒诸如 DNA 病毒和 RNA 病毒引起的感染。这种病毒可能会或可能不会引起癌症。

10

在另一个方面，本方法是治疗个体的增生性子宫颈紊乱诸如子宫颈癌症和子宫颈初癌(例如，子宫颈非典型增生)的方法。此处所述的术语“增生性子宫颈紊乱”是指具有有害或异常的宫颈组织增殖特征的任何子宫颈疾病/紊乱。本领域技术人员能够理解，增生性子宫颈紊乱可能与病毒感染诸如乳头状瘤病毒感染有关。

15

在一个实施方案中，本发明提供了方法杀死或抑制人乳头瘤病毒细胞诸如子宫颈癌细胞、肛门直肠鳞状癌细胞、皮肤鳞状细胞癌细胞、皮肤基底癌细胞以及口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌细胞感染的细胞生长的方法。受感染细胞和足以杀死或抑制受感染细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。在这些实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物被施用于需要治疗的个体，例如，用于治疗子宫颈癌、肛门直肠鳞状癌、皮肤的鳞状细胞癌或基底癌，以及口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌。青蒿素-相关化合物被以足以杀死或抑制人乳头瘤病毒感染细胞生长的量通过适于其递送到需治疗位点的途径(例如，局部地，叶鞘内，直肠施用，口服，全身地，肌内或静脉内)进行施用。

20

25

30

在另一个实施方案中，本发明提供了杀死或抑制由病毒诸如 HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒或流感病毒感染的细胞生长的方法。受感染细胞和足以杀死或抑制受感染细胞生长的量的青蒿素-相关化合物接触。

5 在这些实施方案中，通过产生(适于)递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径，将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于需治疗的由 HPV、HTLV-1、疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)、类 SV40 病毒、肝炎病毒、HIV、腺病毒或流感病毒感染的个体。

10 在一个实施方案中，本发明提供了一种治疗人乳头瘤病毒(HPV)感染个体的方法。在此实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物被通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径施用于个体。这些实施方案对治疗各种个体被 HPV 感染的病症是有用的，诸如其中被杀死或抑制的细胞是子宫颈癌细胞，肛门直肠鳞状癌细胞，皮肤鳞状细胞癌细胞和基底癌细胞，和口腔，咽和喉的鳞状细胞癌细胞，或头和颈，食管，气管，以及支气管的鳞状细胞癌细胞的病症。

20 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗由病毒诸如 HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒或流感病毒感染的个体的方法。在这些实施方案中，通过产生(适于)递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径，将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于需治疗的由 HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒，肝炎病毒，25 HIV，腺病毒或流感病毒感染的个体。

30 在一个实施方案中，本发明提供了一种治疗个体由人乳头瘤病毒引起的病症的方法。在此实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径施用于个体。可通过本发明方法治疗由 HPV 引起的病症包括，

但不限于，子宫颈癌，肛门直肠鳞状癌，皮肤的鳞状细胞癌或基底癌，以及口腔、咽、喉、头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞癌。

5 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗个体中由病毒引起的病症的方法。所述病毒包括 HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV 或 CMV)，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒以及流感病毒。在此实施方案中，治疗有效量的青蒿素-相关化合物通过适于递送足以杀死或抑制受感染细胞生长的量到需治疗位点的途径施用于个体。可通过
10 本发明方法治疗由这种病毒引起的病症包括，但不限于子宫颈癌，肛门直肠鳞状癌，皮肤的鳞状细胞癌或基底癌，以及口腔、咽、喉的鳞状细胞癌。头和颈、食管、气管和支气管的鳞状细胞性癌也可以通过此种方式进行治疗。

15 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗个体的非-恶性乳头状瘤病毒感染，诸如良性肿瘤，例如喉的乳头状瘤、生殖器的乳头状瘤(疣)以及常见的手足疣的方法。受感染细胞和足以杀死或抑制细胞生长的量的青蒿素-相关的化合物接触。例如，治疗有效量的青蒿素-相关化合物通过将化合物递送到将杀死或抑制受感染细胞的靶位(例如，喉组织，生殖器官疣或常见的手足疣)的途径施用于个体。

20

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗患由致癌病毒诱导的肿瘤的个体的方法。在此实施方案中，患致癌病毒诱导的肿瘤的个体被施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物。致癌病毒是病毒的特异性集合，其包括，但不限于，HPV，HTLV-1，疱疹病毒(例如，EBV，
25 CMV,HHV6，或 HHV8)，类 SV40 病毒，肝炎病毒以及腺病毒。致癌病毒-诱导的肿瘤可产生在人或动物中。为了进行说明，乳头状瘤病毒诱导的肿瘤包括在下列位点处的病变：子宫颈，其它的生殖器官位点(例如，阴道，阴茎等等)，直肠，口腔，上呼吸道，和表皮。类 SV40 病毒诱导的肿瘤包括人间皮细胞瘤，骨肉瘤和及腮腺瘤。疱疹病毒诸
30 如 EBV 诱导的瘤，包括鼻咽癌和何杰金氏病。另一种疱疹病毒诸如

疱疹病毒 8 型(HHV8), 也称为 KSV, 诱导的肿瘤包括卡波西肉瘤(Kaposi' s sarcoma)。卡波西肉瘤是一种恶性疾病且通常在 HIV 感染的免疫抑制患者中发现。这些肿瘤通常表现为皮肤病变。HTLV-1 诱导的肿瘤包括淋巴瘤。肝炎病毒诱导的肿瘤包括肝细胞癌。

5

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种杀死或抑制个体的鳞状细胞性癌的方法, 包括将治疗有效量青蒿素-相关化合物施用于个体。鳞状细胞性癌选自头和颈, 口腔, 咽的, 喉, 气管和支气管的鳞状细胞性癌。任选地, 鳞状细胞性癌包括 HPV 感染。

10

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种杀死或抑制个体的鳞状细胞性癌的方法, 包括将癌瘤与足以杀死或抑制癌细胞生长量的青蒿素-相关化合物接触。

15

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种抑制个体体内病毒复制的方法, 包括将治疗有效量的青蒿素-相关化合物施用于个体。病毒选自: 人乳头瘤病毒(HPV), I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1), 疱疹病毒, 类 SV40 病毒, 肝炎病毒, 人类免疫缺陷性病毒(HIV), 腺病毒和流感病毒。在某些方面, 病毒是致癌病毒(例如, HPV, HTLV-1, 疱疹病毒, 类 SV40 病毒, 肝炎病毒或腺病毒)。在其它的方面, 病毒是非-致癌病毒(例如, HIV 或流感病毒)。

20

在另一个实施方案中, 本发明提供了一种抑制病毒复制的方法, 包括将病毒与足以抑制病毒复制量的青蒿素-相关化合物接触。

25

在又一个实施方案中, 本发明提供了一种含有一种青蒿素-相关化合物和不是青蒿素-相关化合物的第二药物的药物组合物。优选地, 第二药物是化疗剂。

30

青蒿素-相关化合物。

术语“青蒿素-相关化合物”，如在这里应用的，是指青蒿素和青蒿素衍生物二者或类似物。青蒿素是一种天然存在的物质，通过纯化青蒿，黄花蒿（*Artemisia annua*）获得。青蒿素及其类似物是具有过氧桥的倍半萜烯内酯。

本发明方法集中于青蒿素衍生物或类似物的应用。具有高度水溶性的青蒿素类似物为二氢青蒿素，蒿甲醚，青蒿琥酯，蒿乙醚，二氢青蒿素丙基碳酸盐，和 artelinic acid。

这些化合物对人类具有的极低毒性是一个主要的益处。青蒿琥酯，例如，安全性是蒿甲醚的两倍且毒性仅仅是最常见的抗疟疾药物-氯喹啉的五分之一。

治疗有效量的青蒿素-相关化合物

本发明的方法包括施用治疗有效量的青蒿素-相关化合物(一或多种青蒿素-相关化合物)。术语“治疗有效量”，在这里是指导致受病毒诸如 HPV，HTLV-1，疱疹病毒，类 SV40 病毒，肝炎病毒，HIV，腺病毒或流感病毒感染的细胞死亡的量。例如，治疗有效量的青蒿素-相关化合物杀死或抑制子宫颈癌细胞；皮肤的鳞状和基底细胞癌；肛门直肠鳞状上皮细胞癌；卡波西肉瘤，喉乳头状瘤和良性肿瘤诸如生殖器官疣和手足疣的细胞的生长。

青蒿素是一种相对安全的药物且即使在高剂量时也只产生很小的副作用。持续 6 天口服 70mg/kg/天剂量已经应用于人的疟疾治疗。此外，更多有效的类似物和类似化合物也被利用。青蒿素作用的较高效果可通过其它方式来实现。例如，青蒿素与血红素比与游离铁更具活性(Hong 等，1974, *Mol. Biochem. Parasit.*, 63: 121-128)。可利用转铁蛋白铁(参见，例如，Stout 等，1992, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*,

189:765-770)或携带血红素的化合物 hemoplexin (参见, 例如, Smith 等, 1988, Biochem. J., 256:941-950; Smith 等, 1990, Europ. J. Cell Biol., 53:234-245)将铁导入靶细胞中。本发明中增强胞内铁浓度的药物浓度通常在对特定受试者和药物的最大耐药量范围内, 其根据药物、受试者、疾病状况及其它因素进行变化。从约 1 到约 100 mg 的铁/千克受试者体重/天的剂量范围通常对这些目的是有用的。

青蒿素或青蒿素衍生物化合物施用于需治疗个体的剂量将根据每一个体的例如所用化合物、施用途径以及个体的身体状况和体形而不同。为进行说明, 每天每公斤体重可施用约 0.1 到约 100 mg。在进一步的实施方案中, 每公斤体重每天施用约 1 到约 90 mg。或者, 每公斤体重每天施用约 1 到约 75 mg。日剂量可以为一个单一剂量或可以是分成多剂量进行施用。

青蒿素-相关化合物的实际剂量水平可以变化以便获得在靶细胞(例如, 病毒感染细胞或异常的子宫颈细胞)位点有效获得目的治疗或预防应答的量。因此, 所选的剂量水平将取决于靶细胞的特性和位点, 抑制或杀死靶细胞需要的青蒿素-相关化合物的目的量, 所用青蒿素-相关化合物的特性, 施用途径及其它因素。局部施用或口服, 例如, 可典型地每天一次或多次, 诸如每天一到三次。

药物组合物

在本发明方法的某些实施方案中, 青蒿素-相关化合物与药用载体一起配制。

25

青蒿素或青蒿素衍生物可单独施用或作为药物制剂(组合物)的一种组分。化合物可被配制以任何用于人或兽医学的适当方式进行施用。在某些实施方案中, 包含在药物制剂中的化合物可以本身是活性的, 或可以是一种前体药物。术语“前体药物”是指化合物其, 在生理条件下, 被转化为治疗活性的药物。

30

润湿剂，乳化剂和润滑剂，诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及染色剂，隔离剂，包被剂，甜料，香料和芳香剂，防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

5

青蒿素-相关化合物的制剂包含那些适于口服/鼻，局部，非肠道，叶鞘内和/或直肠施用的制剂。制剂可以为方便的单位剂型且可以通过药学领域公知的方法进行制备。可与载体结合产生单一剂型的活性成分的量将取决于治疗的宿主，施用的特定方式进行变化。可与载体结合产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。

10

制备这制剂或组合物的方法包括结合青蒿素-相关化合物和载体以及，任选地一或多种助剂。通常，通过结合青蒿素-相关化合物与液体载体或磨碎的固体载体或二者，然后如有必要将产品成形来制备制剂。

15

适于口服的青蒿素-相关化合物制剂可以为胶囊，扁囊剂，丸剂，片剂，锭剂(利用调味基，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)，粉剂，粒剂的形式，或作为水溶液或者非水溶液中的溶液或者悬浮液，或者水包油或油包水的液体乳剂，或作为酏剂或糖浆，或作为锭剂(利用惰性碱，诸如凝胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等，各自包含预先确定量的作为活性成分的青蒿素-相关化合物。青蒿素-相关化合物也可作为丸剂，干药糖剂或糊剂施用。

20

25

在用于口服的固体剂型(胶囊，片剂，丸剂，糖衣丸，粉剂，粒剂等)，青蒿素-相关化合物与一或多种药用载体混合，诸如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或任意的下述物质：(1)填料或增充剂，诸如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇，和/或硅酸；(2)粘合剂，诸如，例如，羧甲基纤维素，藻酸盐，凝胶，聚乙烯基吡咯烷酮，蔗糖，和/或阿拉伯胶；(3)湿润剂，诸如甘油；(4)崩解剂，诸如琼脂，碳酸钙，马

30

铃薯或木薯淀粉，藻酸，特定的硅酸盐，和碳酸钠；(5)溶液阻滞剂，诸如石蜡；(6)吸收促进剂，诸如季铵化合物；(7)润湿剂，诸如，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8)吸附剂，诸如高岭土和皂土；(9)润滑剂，诸如滑石粉，硬脂酸钙，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，十二烷基硫酸钠，及其混合物；和(10)染色剂。在为胶囊，片剂和丸剂时，药物组合物也可包括缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作利用乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂的软的和硬的-填充胶囊中的填料。

青蒿素-相关化合物的口服液体剂型包括药用的乳剂，微乳剂，溶液，悬浮液，糖浆和酞剂。除了活性成分之外，液体剂型可包含本领域通常应用的惰性稀释剂，诸如水或其它的溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，油类(尤其是，棉籽，花生，玉米，胚，橄榄，蓖麻和芝麻的油)，甘油，四氢呋喃甲醇，聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括助剂诸如润湿剂，乳化和悬浮剂，甜料，调味剂，颜料，香料和防腐剂。

悬浮液，除活性化合物之外，可包含悬浮剂诸如乙氧基异十八烷醇，聚氧乙烯山梨糖醇，和山梨聚糖酯，微晶纤维素，偏氢氧化铝，皂土，琼脂和黄蓍胶，及其混合物。

尤其是，本发明的方法可局部施用于诸如子宫颈和阴道上的皮肤或粘膜。这样提供了直接递送到肿瘤的最大时机以及诱导副作用的最低机会。局部制剂可进一步包括一或多种已知有效作为皮肤或角质层渗透增强剂的药物。这些实例为 2-吡咯烷酮，N-甲基-2-吡咯烷酮，二甲基乙酰胺，二甲基甲酰胺，丙二醇，甲基或异丙醇，二甲亚砜，和氮酮。可进一步包括其它的试剂来制备化妆品用制剂。实例为脂肪，蜡，油类，染料，香料，防腐剂，稳定剂和表面活性剂。角质层分离药物诸如本领域已知的也可被包含在内。实例为水杨酸和硫。

30

局部或透皮施用青蒿素-相关化合物的剂型包括粉剂，喷雾剂，膏剂，糊剂，乳剂，洗涤剂，凝胶，溶液，药膏和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药用载体，任意需要的防腐剂，缓冲液，或可能需要的推进剂混合。膏剂，糊剂，乳剂和凝胶除青蒿素-相关化合物之外可包含赋形剂，诸如动物和植物脂肪，油类，蜡，石蜡，淀粉，黄耆胶，纤维素衍生物，聚乙二醇，硅树脂，皂土，硅酸，滑石粉和氧化锌或其混合物。

粉剂和喷雾剂除青蒿素-相关化合物外可包含，赋形剂诸如乳糖，滑石粉，硅酸，氢氧化铝，硅酸钙和聚酰胺粉剂，或这些物质的混合物。喷雾剂可另外包含常规的推进剂，诸如含氯氟烃和挥发性的未取代的碳氢化合物，诸如丁烷和丙烷。

适于非肠道施用的药物组合物可包括一或多种青蒿素-相关化合物与一或多种药用无菌等渗水性或非水的溶液，分散体，悬浮液，悬浮液或乳剂，或可仅仅在应用之前被重组到无菌的可注射溶液或分散体中的无菌粉剂，其可包含抗氧化剂，缓冲液，抑菌剂，赋予制剂与受体血液等渗的溶质或悬浮或增稠剂。可用于本发明药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水，乙醇，多元醇(诸如甘油，丙二醇，聚乙二醇等)，及其合适的混合物，植物油，诸如橄榄油，和可注射的有机酯，诸如油酸乙酯。可保持适当的流动性，例如通过利用涂敷材料，诸如卵磷脂，通过在为分散体情况下维持所需的颗粒大小，以及通过利用表面活性剂。

这些组合物也可以包含助剂，诸如防腐剂，润湿剂，乳化剂和分散剂。通过包含各种的抗菌的和抗真菌药物，例如，对羟苯甲酸，氯代丁醇，石炭酸山梨酸等来确保防止微生物的作用。其也可以包括将等渗的试剂，诸如糖，氯化钠等加入到组合物中。此外，可通过包含延缓吸收的试剂诸如单硬脂酸铝和凝胶来延长可注射药物剂型的吸收。

通过在可生物降解的聚合物诸如聚交酯-聚醚脂中形成青蒿素-相关化合物的微胶囊基体来产生可注射的存储形式。可取决于药物与聚合物的比率，所用的特定聚合物的特性，来控制药物释放的速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。也通过在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中捕获药物来制备储存可注射的制剂。

叶鞘内施用的青蒿素-相关化合物制剂可以是栓剂，其可通过混合本发明的一或多种化合物与一或多种合适的无刺激性的赋形剂或载体来制备，所述赋形剂或载体包括，例如，可可脂，聚乙二醇，栓剂蜡或水杨酸盐，且其在室温下为固态的，但是在体温时是液态的且，因此，将在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。任选地，这种适于阴道施用的制剂也包括含有本领域已知的合适载体的阴道栓剂，止血栓，乳剂，凝胶，糊剂，泡沫或喷雾剂。

在另一实施方案中，青蒿素或青蒿素衍生物化合物可在动物饲料中施用于动物。例如，这些化合物可添加至合适的饲料预混料中，然后以足以提供给动物治疗有效的量掺入到完全日料中。或者，包含青蒿素-相关化合物的中间体浓缩物或饲料添加剂可混合到饲料中。制备和施用这种饲料预混料和完全日料的方式描述在参考书(参见，例如，"Applied Animal Nutrition," W. H. Freedman 和 CO., San Francisco, U.S.A., 1969 或 "Livestock Feeds and Feeding," O 和 B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977)中。

25 施用方法

在某些实施方案中，本发明的方法可单独应用。或者，本发明方法可以与其它抗-病毒或抗-癌治疗方法(例如，施用抗-病毒或抗-癌药物，放射治疗，光照疗法或免疫治疗)结合应用来治疗或预防增生性子宫颈紊乱或病毒感染。例如，这种方法可用于预防癌，预防癌复发和外科手术后的癌转移，以及作为其它传统癌疗法的辅助手段。类似

地，本发明的方法可以与其它的抗病毒疗法相结合。

因此，本发明的方法可以进一步包括已经在子宫颈癌或前癌细胞抑制中应用的任选的一或多种药物成分，用于增加临床的效果。这些
5 药物包括，但不限于，白介素-2,5'-氟尿嘧啶，nedaplatin，氮甲喋呤，长春花碱，阿霉素，paclitaxel (紫杉酚)，顺氯氨铂，13-顺式视黄酸，pyrazoloacridine，以及 vinorelbine。在各情况中合适的量将根据特定的药物进行变化，且容易为本领域技术人员所知或者容易地通过常规试验测定。氮甲喋呤，长春花碱，阿霉素，和顺氯氨铂。

10

在其它情况下，本发明的方法可以进一步包括已知其抗-病毒作用的任选的一或多种药物成分，用于增加临床的效果。这些药物包括，但不限于，5'-氟尿嘧啶，干扰素 α ，imiquimod，lamivudine，三氧化二砷，辣椒素，核苷类似物(例如，无环鸟苷)，和抗病毒疫苗。

15

青蒿素-相关化合物可体外，体内或离体应用来杀死或抑制感染细胞。对于体内应用而言，可将青蒿素-相关化合物与药用载体一起施用于人或其它的动物受试者，在靶组织位点集中充分的量来促进杀死或抑制靶细胞。

20

实施方式

本发明现在为一般地描述，通过参考下列的实施例可更容易被理解，其仅仅是用于说明本发明的某些方面和实施方案，而不意欲对本发明进行限制。

25

实施例 1. 青蒿素及其类似物对子宫颈癌细胞的作用

图 2 显示青蒿素对于子宫颈癌细胞是致死的。所示的子宫颈癌细胞系用 25 μ M 青蒿素(或对照溶剂)处理三天，然后用相差显微镜照相。正常的子宫颈细胞(HCX)在对青蒿素应答中显示出较小的形态变化，
30 而子宫颈癌细胞成圆形并从组织培养平皿脱离。

图 3 表明子宫颈癌细胞，而不是正常子宫颈细胞，被青蒿素有效地杀死。剂量反应曲线显示了二氢青蒿素(DHA)对正常子宫颈细胞(HCX)和 3 种子宫颈癌细胞系(HeLa, SiHa, Caski)的活力的作用。在用 25 μ M DHA 处理 3 天内，宫颈癌细胞系显示出 80%的活力损失。HeLa 细胞是最敏感的，在 25 μ M DHA 时显示出 95%的细胞死亡。

实施例 2. 二氢青蒿素(DHA)对病毒转化的淋巴样细胞系的作用。

申请人进行了评价青蒿素(DHA)对两种病毒转化的淋巴样细胞系的体外作用的研究。一种细胞系，称为 MJ，是 HTLV-I 阳性的 cutaneous T 细胞白血病系且另一个细胞系，称为 Namalwa，是 EBV 阳性的伯基特氏肿瘤 B 细胞系。

细胞系培养在 RPMI 1640 培养基中，补充以 10%胎儿牛血清和抗生素。为进行分析，在 100 μ l 体积的培养基中的 100,000 个细胞，被置入微-滴定孔中；添加另外 100 μ l 含有 0 μ M, 6.25 μ M, 12.5 μ M, 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M 和 200 μ M 浓度的 DHA 的培养基。阴性对照仅仅含有培养基。DHA 原液(20 mM)用于将药物稀释为 0 到 200 μ M 的浓度范围。所有的实验一式三份。37°C 和 5%CO₂ 中温育不同的时间段后，在台盼蓝存在下通过血细胞计数器计算细胞数。活力表示为对照(无药物)的%。

如图 4 和图 5 所示，DHA 在 6.25 μ M 浓度时杀死大约 60%的两种细胞类型(MJ 和 Namalwa)。DHA 可通过干扰病毒机制杀死转化的细胞。因此，青蒿素及其类似物(衍生物)可能具有抗病毒活性(包括抗 HTLV 和 HIV 的抗-逆转录病毒活性)。

引入作为参考

在这里提及的所有出版物和专利通过整体引入作为参考如同各单独的出版物或专利被具体和分别地引入作为参考。

虽然发明的具体实施方案已被论述，上述说明书是说明性的而非限制。对于本领域技术人员来说，参考此说明书和下面的权利要求对本发明进行很多变化是显而易见的。本发明的全部范围应该通过权利要求与它们的同等物，和说明书，与这种变化一起来限定。

5

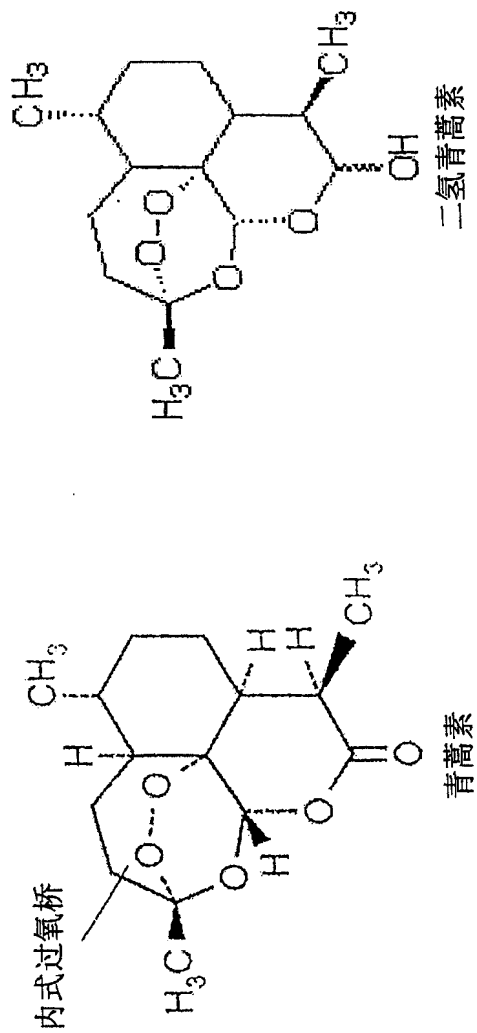


图1

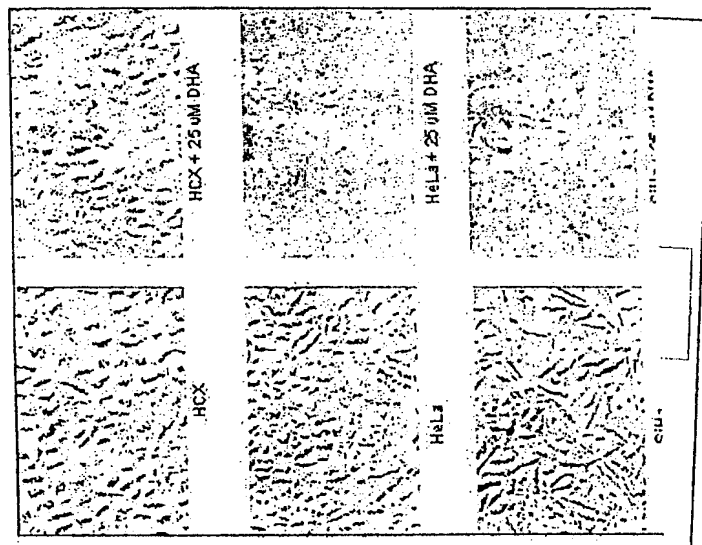


图2

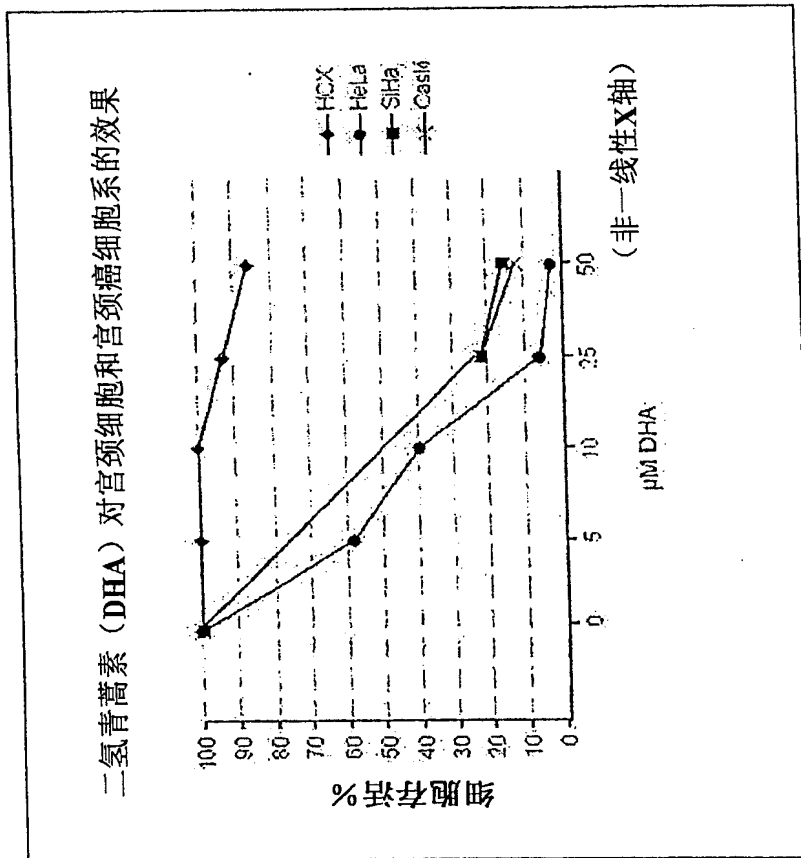


图3

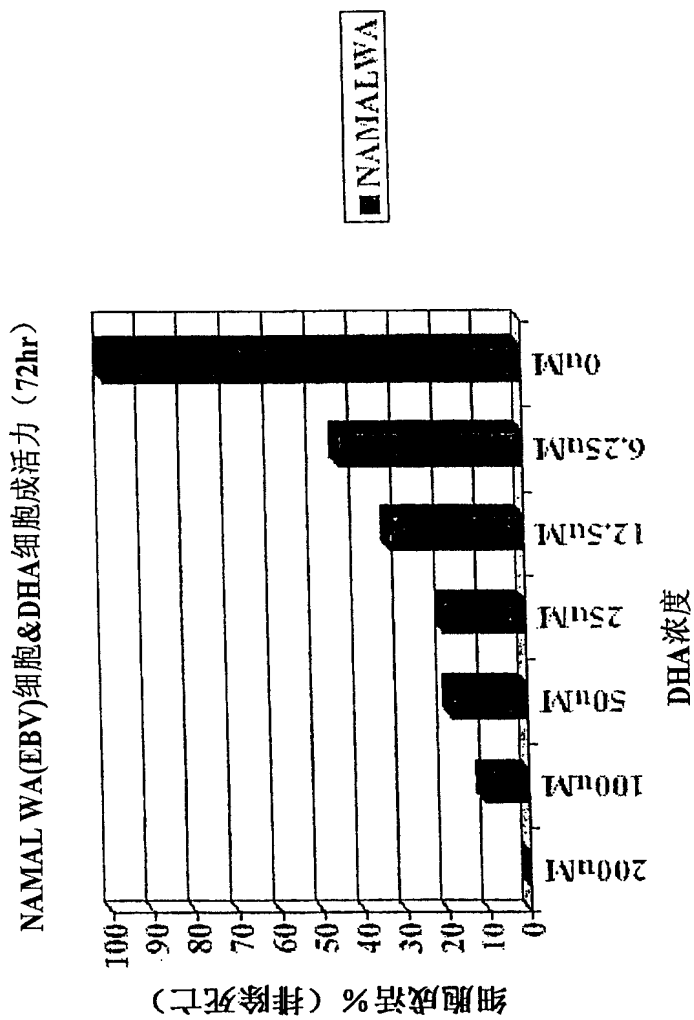


图4

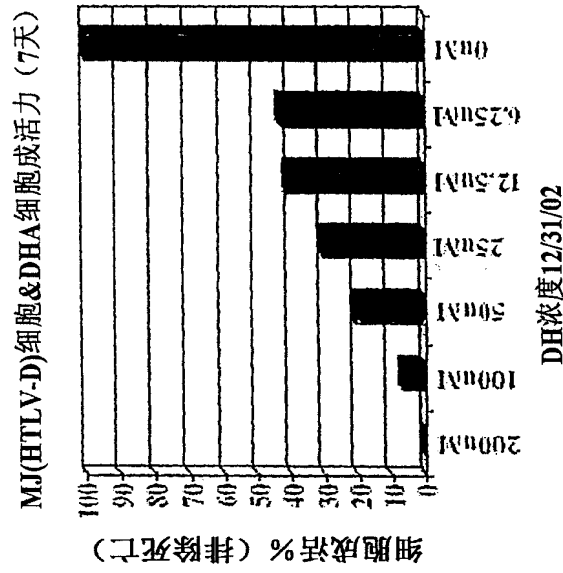


图5