

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 41/00

A61K 31/07



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02826541.6

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1635907A

[22] 申请日 2002.11.6 [21] 申请号 02826541.6

[30] 优先权

[32] 2001.11.6 [33] US [31] 09/993,003

[32] 2002.1.14 [33] US [31] 10/790,045

[32] 2002.4.25 [33] US [31] 10/132,642

[86] 国际申请 PCT/US2002/035701 2002.11.6

[87] 国际公布 WO2003/051287 英 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.30

[71] 申请人 奎格利公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 理查德·A·罗森布卢姆

[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 10 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 用于治疗电离辐射的副作用的局部  
组合物和方法

[57] 摘要

本发明提供了用于预防,减轻或治疗由于暴露于电离辐射引起的副作用的组合物和方法,所述组合物包括至少一种类黄酮和至少一种非类黄酮抗氧化剂,任选配制在局部组合物的合适载体中。本发明的组合物可进一步地包括任选的组分,诸如硒,硒化合物,抗炎物,有机锗化合物,调节细胞分化的化合物,高丽参,西洋参,西伯利亚人参和复合维生素 B。本发明还提供了一种根据本发明局部施用所述组合物的方法,来减轻,治疗或预防由电离辐射所引起的副作用,所述方法包括在已被,正在或即将被暴露于电离辐射的皮肤的区域局部施用安全和有效量的本发明的组合物。所述的组合物和方法可被用于减轻,治疗或预防由各种类型的电离辐射所引起的辐射损伤。

ISSN 1008-4274

1. 一种用于减轻，治疗或预防至少一种电离辐射的副作用的局部组合物，所述组合物包括至少一种非类黄酮抗氧化剂和至少一种类黄酮的混合物，所述混合物配制在局部组合物的药用载体中，所述局部组合物当以安全和有效的量局部施用时可有效的减轻，治疗或预防电离辐射的副作用，且其中所述组合物的至少一种组分获自绿茶。

2. 根据权利要求 1 的局部组合物，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂选自：硫辛酸，棕榈酸抗坏血酸酯，抗坏血酸，维生素 A，维生素 A 酯，维生素 E，维生素 E 乙酸酯，类胡萝卜素，绿茶多酚，谷胱苷肽，抗氧化酶及其显示出抗氧化剂活性的结构类似衍生物。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂选自：维生素 A，维生素 A 酯，维生素 E，维生素 E 酯，硫辛酸，类胡萝卜素， $\beta$ -胡萝卜素，叶绿酸，辅酶 Q10，谷胱苷肽，L-多巴，半胱氨酸，N-乙酰半胱氨酸，胱氨酸，潘氨酸（二甲基甘氨酸），牛磺酸，酪氨酸， $\beta$ -1,3-葡聚糖，锗， $\alpha$ -羟基酸，植酸(肌醇六磷酸)，咖啡酸(3,4-二羟基-肉桂酸)，鞣花酸，3,3',4'-三-邻-甲基鞣花酸，阿魏酸，没食子酸， $\gamma$ -谷维素，白藜芦醇（反式-3,5,4'-三羟基均二苯代乙烯），姜油酮(4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丁酮)，去甲二氢愈创木酸，吡咯并喹啉醌，蒜辣素，dithiolthiones，glucosilicates，S-烯丙基-L-半胱氨酸，生育三烯酚，鼠尾草酚，吲哚，多酚，及其药用的盐和溶剂化物。

4. 根据权利要求 1 的组合物，其中至少一种类黄酮选自：1,2,3,6-四-o-gallyol- $\beta$ -d-葡萄糖；2'-o-acetylacetoside；6,3',4'-三羟基-5,7,8-三甲氧基黄酮；6-羟基-藤黄菌素；6-羟基茨非醇-3,6-二甲醚；7-邻-乙酰基-8-表-loganic acid；金合欢素；acetoside；乙酰基三硫酸酯五羟黄酮；3',8''-双-4',5,7-三羟基黄酮；芹菜甙元；芹菜甙；紫云英苷；广寄生甙；

axillarin; 5,6,7-三羟黄酮; 巴西木素; 云实酸; 石竹烯; 儿茶素; 柯因; 柯因-5,7-二羟黄酮; 金圣草黄素; chryso splenol; chryso splenoside-a; chryso splenoside-d; cosmosiin;  $\delta$ -杜松烯; 姜黄素; 花青素; 二氢五羟黄酮; dimethylmussaenoside; diacerylcirsimaritin; diosmin; 洋茺萸黄素; dosmetin; ebinin; 表儿茶素; 乙基云实羧酸酯; flavocannibiside; flavosativaside; 高良姜精; 染料木黄酮; 银杏黄酮糖苷; 银杏葡萄苷; 棉子皮亭; 棉子皮亭-8-糖苷; 苏木精; 橙皮碱; hispiduloside; 海棠苷; 吲哚; iridine; 异甘草素; 异甘草黄苷; 异槲皮苷; jionoside; 胡桃宁; 茨非醇; 茨非醇-3-鼠李糖苷; 茨非醇-3-新橘皮糖苷; kolaviron; licuraside; linariin; 里哪苷; 忍冬苷; 藤黄菌素; 藤黄菌素-7-糖苷; 藤黄菌素-7-glucoronide; macrocarpal-a; macrocarpal-b; macrocarpal-d; macrocarpal-g; maniflavone; 桑色素; 甲基黄芩配基; 单 HER, 双 HER, 三 HER, 四 HER, 杨梅黄酮; 柚苷配基; 柚苷; 荷叶苷 (nelumboside); nepetin; nepetrin; 橙花叔醇; 寡聚 proanthocyanidins; oxyyanin-a; 果胶里哪配基; 果胶里哪苷; 花葵素; 根皮素; 根皮甙; 六羟黄酮; 五羟黄酮; quercimertrin; 栎素; quercitryl-2''乙酸酯; reynoutrin; 鼠李醚; rhoifolin; 芸香苷; 黄芩配基; sideritoflavone; silibin; silydianin; silychristine; 水飞蓟素; sophoricoside; sorbarin; spiraeoside; taxufolin; trifolin; 牡荆葡基黄酮; 汉黄芩素及其药用盐。

20

5. 根据权利要求 1 的组合物, 其中至少一种类黄酮是选自五羟黄酮, 芸香苷, 杨梅黄酮, 茨非醇, myrecetrin, 至少一种获自绿茶的类黄酮和类姜黄色素, 及其药用盐。

25

6. 根据权利要求 1 的组合物, 其中的至少一种类黄酮包括五羟黄酮及其药用盐。

30

7. 根据权利要求 1 的组合物, 其中的至少一种类黄酮包括一种获自绿茶的类黄酮或其药用盐。

8. 根据权利要求 7 的组合物，其中获自绿茶或绿茶提取物的至少一种类黄酮选自表焙儿茶素-3-没食子酸，(-)-表焙儿茶素，(-)-表儿茶素及其药用的盐。

5           9. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种类黄酮进一步包括芸香苷及其药用盐。

10           10. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括一种选自硫辛酸， $\alpha$ -硫辛酸以及 DL- $\alpha$ -硫辛酸的抗氧化剂。

11. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括谷胱苷肽及其药用盐。

15           12. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括维生素 E。

13. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括维生素 A。

20           14. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括棕榈酸抗坏血酸酯。

25           15. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中所述的局部组合物进一步包括至少一种抑制细胞分化和细胞增殖至少之一的化合物。

30           16. 一种如权利要求 15 所述的组合物，其中抑制细胞分化和细胞增殖至少之一的至少一种化合物包括选自维生素 D<sub>3</sub>，1(S),3(R)-二羟基-20(R)-(1-乙氧基-5-乙基-5-羟基-2-庚炔-1-基)-9,10-断-孕烷-5(Z),7(E),10(19)-三烯，1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>，及其药用盐的化合物。

17. 根据权利要求 1 的组合物，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括至少一种抗氧化酶。

5 18. 根据权利要求 17 的组合物，其中所述的抗氧化酶选自超氧化物歧化酶，过氧化氢酶，谷胱苷肽过氧化物酶以及甲硫氨酸还原酶。

19. 根据权利要求 17 的组合物，其中所述的抗氧化酶可显示出选自清除自由基，促进自由基清除或预防自由基的形成的作用。

10

20. 根据权利要求 17 的组合物，其中所述的抗氧化酶是皮肤可吸收的。

15 21. 根据权利要求 1 的组合物，其中非类黄酮抗氧化化合物是维生素 C 或具有维生素 C 活性的化合物。

22. 根据权利要求 21 的组合物，其中具有维生素 C 活性的化合物选自脱氢抗坏血酸，抗坏血酸钙，抗坏血酸钠，抗坏血酸镁，抗坏血酸钾，抗坏血酸锌和维生素 C 酯。

20

23. 根据权利要求 22 的组合物，其中维生素 C 酯选自 L-抗坏血酸 2-邻-硫酸酯，L-抗坏血酸 2-邻-磷酸酯，L-抗坏血酸 3-邻-磷酸酯，L-抗坏血酸 6-十六烷酸酯，L-抗坏血酸单硬脂酸酯，以及 L-抗坏血酸二棕榈酸酯。

25

24. 权利要求 1 的组合物，包括五羟黄酮，芸香苷，DL- $\alpha$ -硫辛酸，维生素 E，维生素 A 以及棕榈酸抗坏血酸酯。

30 25. 权利要求 1-8 任一项的组合物，其中所述组合物进一步含有一种或者多种选自硒以及硒化合物的成分。

26. 根据权利要求 1-8 任一项的组合物，其中所述组合物进一步含有一种或多种选自有机锗化合物，高丽参，高丽参的提取物，西洋参，西洋参的提取物，西伯利亚人参及其提取物的成分。

5

27. 一种用于改善被电离辐射损坏的皮肤和/或毛发的外观的组合物，所述组合物包括至少一种非类黄酮抗氧化剂以及至少一种类黄酮，配制在适用于局部组合物的载体中。

10

28. 一种用于减轻，治疗或预防哺乳动物的电离辐射的至少一种副作用的方法，所述方法包括如下步骤：向已经，正在或将要暴露于辐射的哺乳动物皮肤的区域施用适量的一种局部组合物，所述组合物包括至少一种非类黄酮抗氧化剂和至少一种类黄酮的混合物，配制在局部组合物的药用载体中，当局部施用其时可有效减轻，治疗或预防电离辐射的副作用。

15

29. 根据权利要求 28 的方法，其中电离辐射的副作用是损坏哺乳动物皮肤的外观。

20

30. 根据权利要求 28 的方法，其中所述局部组合物的局部施用提供了一种选自如下的作用：减轻或预防皮肤的变色，美化皮肤和/或毛发，改善皮肤或毛发的外观，增加皮肤和/或毛发的魅力，净化皮肤或毛发，去除死的或损伤的皮肤或毛发以及增加皮肤或毛发的水分。

25

31. 根据权利要求 28 的方法，其中所述的施用步骤包括涂擦，灌注，喷雾或喷洒。

30

32. 根据权利要求 31 的方法，其中辐射损伤选自自由基损伤，炎症，疼痛，烧伤，麻感，痛觉过敏（hyperlagesia），微循环减退，溃疡，伤痕，细胞膜的去稳定，细胞损坏，以及 DNA 损伤。

33. 根据权利要求 28 的方法，其中电离辐射的副作用是局部的。

34. 根据权利要求 28 的方法，其中电离辐射的副作用是全身的。

5

35. 根据权利要求 28 的方法，其中所述辐射选自  $\alpha$  射线， $\beta$  射线， $\gamma$  射线和 X 射线辐射。

36. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中的局部组合物进一步含有绿茶的至少一种组分或者其药用盐。

10

37. 根据权利要求 36 的方法，其中绿茶的至少一种组分选自表焙儿茶素-3-没食子酸，(-)-表焙儿茶素和(-)-表儿茶素或其药用盐。

38. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂选自：硫辛酸，棕榈酸抗坏血酸酯，抗坏血酸，维生素 A，维生素 A 酯，维生素 E，维生素 E 乙酸酯，类胡萝卜素，绿茶多酚，谷胱苷肽，显示出抗氧化剂活性的其结构类似衍生物，及其药用盐。

15

20

39. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂选自：维生素 A，维生素 A 酯，维生素 E，维生素 E 酯，硫辛酸，类胡萝卜素， $\beta$ -胡萝卜素，叶绿酸，辅酶 Q10，谷胱苷肽，L-多巴，半胱氨酸，N-乙酰半胱氨酸，胱氨酸，潘氨酸（二甲基甘氨酸），牛磺酸，酪氨酸， $\beta$ -1,3-葡聚糖，锗， $\alpha$ -羟基酸，植酸(肌醇六磷酸)，咖啡酸(3,4-二羟基-肉桂酸)，鞣花酸，3,3',4-三-邻-甲基鞣花酸，阿魏酸，没食子酸， $\gamma$ -谷维素，白藜芦醇（反式-3,5,4'-三羟基均二苯代乙烯），姜油酮(4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丁酮)，去甲二氢愈创木酸，吡咯并喹啉醌，蒜辣素，dithiolthiones, glucosilicates, S-烯丙基-L-半胱氨酸，生育三烯酚，鼠尾草酚，吲哚，多酚，及其药

25

30

用的盐和溶剂化物。

5 40. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中所述的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括至少一种抗氧化酶。

41. 根据权利要求 40 的方法，其中所述抗氧化酶选自超氧化物歧化酶，过氧化氢酶，谷胱苷肽过氧化物酶以及甲硫氨酸还原酶。

10 42. 根据权利要求 40 的方法，其中所述抗氧化酶是皮肤可吸收的。

43. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中至少一种类黄酮选自：1,2,3,6-四-*o*-gallyol- $\beta$ -*d*-葡萄糖；2'-*o*-acetylacetoside；6,3',4'-三羟基-5,7,8-三甲氧基黄酮；6-羟基-藤黄菌素；6-羟基茨非醇-3,6-二甲醚；7-邻-乙酰基-8-表-loganic acid；金合欢素；acetoside；乙酰基三硫酸酯五羟黄酮；3',8''-双-4',5,7-三羟基黄酮；芹菜甙元；芹菜甙；紫云英苷；广寄生甙；axillarin；5,6,7-三羟黄酮；巴西木素；云实酸；石竹烯；儿茶素；柯因；柯因-5,7-二羟黄酮；金圣草黄素；chryso splenol；  
15 chryso splenoside-a；chryso splenoside-d；cosmosiin； $\delta$ -杜松烯；姜黄素；花青素；二氢五羟黄酮；dimethylmussaenoside；diacetylcircsimaritin；diosmin；洋茺萸黄素；dosmetin；ebinin；表儿茶素；乙基云实羧酸酯；flavocannibiside；flavosativaside；高良姜精；染料木黄酮；银杏黄酮糖苷；银杏葡萄苷；棉子皮亭；棉子皮亭-8-糖  
20 苷；苏木精；橙皮碱；hispiduloside；海棠苷；吲哚；iridine；异甘草素；异甘草黄苷；异槲皮苷；jionoside；胡桃宁；茨非醇；茨非醇-3-鼠李糖苷；茨非醇-3-新橘皮糖苷；kolaviron；licuraside；linariin；里哪苷；忍冬苷；藤黄菌素；藤黄菌素-7-糖苷；藤黄菌素-7-glucoronide；macrocarpal-a；macrocarpal-b；macrocarpal-d；macrocarpal-g；  
25 maniflavone；桑色素；甲基黄芩配基；单 HER，双 HER，三 HER，



四 HER, 杨梅黄酮; 柚苷配基; 柚苷; 荷叶苷 (nelumboside); nepetin;  
nepetrin; 橙花叔醇; 寡聚 proanthocyanidins; oxyayanin-a; 果胶里哪  
配基; 果胶里哪苷; 花葵素; 根皮素; 根皮甙; 六羟黄酮; 五羟黄酮;  
quercimertrin; 栎素; quercitryl-2''乙酸酯; reynoutrin; 鼠李醚; rhoifolin;  
5 芸香苷; 黄芩配基; sideritoflavone; silibin; silydianin; silychristine;  
水飞蓟素; sophoricoside; sorbarin; spiraeoside; taxufofin; trifolin;  
牡荆葡基黄酮; 汉黄芩素及其药用盐。

10 44. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中至少一种类黄酮选自包括五羟黄酮, 芸香苷, 杨梅黄酮, 茨非醇, myrecetrin, 类姜黄色素及其药用盐。

15 45. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中的至少一种类黄酮包括五羟黄酮或其药用盐。

46. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中的至少一种类黄酮包括芸香苷或其药用盐。

20 47. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括硫辛酸或其药用盐。

48. 根据权利要求 47 的方法, 其中的硫辛酸是 DL -  $\alpha$  -硫辛酸。

25 49. 根据权利要求 48 的方法, 其中的至少一种类黄酮进一步包括芸香苷。

50. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括维生素 E。

30 51. 根据权利要求 28-35 任一项的方法, 其中的至少一种非类黄

酮抗氧化剂包括维生素 A。

52. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中的至少一种非类黄酮抗氧化剂包括棕榈酸抗坏血酸酯。

5

53. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中所述的局部组合物进一步包括至少一种至少细胞分化和细胞增殖抑制之一的化合物。

54. 根据权利要求 53 所述的方法，其中抑制细胞分化和细胞增殖至少之一的至少一种化合物包括选自维生素 D<sub>3</sub>，1 (S),3 (R) -二羟基-20(R)-(1-乙氧基-5-乙基-5-羟基-2-庚炔-1-基)-9,10-断-孕烷-5(Z),7(E),10(19)-三烯，1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>，及其药用盐的化合物。

55. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，其中的组合物进一步含有一种或者多种选自硒以及硒化合物的成分。

56. 根据权利要求 28-35 任一项所述的方法，其中的组合物进一步含有一种或多种选自有机锗化合物，高丽参，高丽参的提取物，西洋参，西洋参的提取物，西伯利亚人参及其提取物的组分。

20

57. 根据权利要求 28-35 任一项所述的方法，其中非类黄酮抗氧化化合物是维生素 C 或具有维生素 C 活性的化合物。

58. 根据权利要求 57 方法，其中具有维生素 C 活性的化合物选自脱氢抗坏血酸，抗坏血酸钙，抗坏血酸钠，抗坏血酸镁，抗坏血酸钾，抗坏血酸锌和维生素 C 酯。

59. 根据权利要求 58 的方法，其中维生素 C 酯选自 L-抗坏血酸 2-邻-硫酸酯，L-抗坏血酸 2-邻-磷酸酯，L-抗坏血酸 3-邻-磷酸酯，L-抗坏血酸 6-十六烷酸酯，L-抗坏血酸-单硬脂酸酯，以及 L-抗坏血酸二

30

棕榈酸酯。

5 60. 根据权利要求 28-35 任一项的方法，所述的局部组合物包括五羟黄酮，芸香苷，DL- $\alpha$ -硫辛酸，维生素 E，维生素 A 以及棕榈酸抗坏血酸酯。

10 61. 一种用于改善皮肤和或毛发外观的方法，所述方法包括如下步骤：在哺乳动物的皮肤暴露于电离辐射之前、期间或之后施用改善外观量的局部组合物，所述组合物包括至少一种非类黄酮抗氧化剂以及至少一种类黄酮，配制在适用于局部组合物的载体中。

15 62. 根据权利要求 61 的方法，其中改善皮肤和或毛发的外观选自减轻或预防皮肤变红，减轻或预防皮肤变色，美化皮肤和/或毛发，改善皮肤和/或毛发的外观，增强皮肤和/或毛发的魅力，净化皮肤和/或毛发，从皮肤和/或毛发去除死的或损伤的皮肤或皮肤细胞以及增加皮肤和/或毛发的水分。

## 用于治疗电离辐射的副作用的局部组合物和方法

5 发明背景

## 1. 发明领域

本发明涉及用于治疗电离辐射的副作用的局部组合物和方法。更具体地,本发明涉及使用安全和有效量的至少一种类黄酮和至少一种非类黄酮抗氧化剂治疗电离辐射的副作用的局部组合物和方法。

10

## 2. 现有技术的描述

通常人们知道广泛的辐射暴露或暴露于电离辐射可导致辐射损伤。辐射损伤可包括从较不严重的损伤诸如辐射皮炎到较严重的损伤诸如引起呕吐, 骨髓衰竭, 肠坏死和/或瞬时焚化。电离辐射损伤可以有害的影响皮肤和/或毛发的外观。由电离辐射损伤对皮肤和/或毛发引起的有害影响可以包括对皮肤外观的损害, 诸如, 例如皮肤的变红, 变色, 干燥。所述的损伤或损害可由诸如用于诊断设备的 x-射线, 诸如从放射性物质发射的  $\gamma$ -射线或从许多其它放射源发射的辐射所引起。

20

人们已经进行了许多尝试来减轻, 控制或治疗辐射损伤。Nakai 等人的 U.S 专利 No.5,543,140 公开了一种通过施用白介素-1- $\alpha$  衍生物预防或抑制辐射损伤的方法。尤其是, Nakai 等人利用通过用天冬氨酸在 36 位置取代天冬酰胺, 以及用丝氨酸在 141 位置取代半胱氨酸修饰的白介素-1- $\alpha$ 。修饰的白介素-1- $\alpha$  衍生物优选地利用复杂且繁琐的重组 DNA 技术产生。此外, 修饰的白介素-1- $\alpha$  衍生物的潜在的不良反应并不为人们所知。

25

Koezuka 等人的 U.S 专利 No.5,767,092 公开了一种组合物, 其在促进骨髓细胞增殖和保护人骨髓细胞抵抗辐射损伤方面具有治疗性或

30

预防性的作用。koezuka 等人公开的组合物含有  $\alpha$ -半乳糖苷神经酰胺。然而，辐射除损害骨髓细胞之外可导致其它的损伤，因此这种组合物具有有限的实用性。

5                    在本领域中仍然保持一种对预防，减轻和治疗辐射损伤的副作用的有效组合物和方法的需要。

                    因此，本发明特定的实施方案的一个目的就是提供一种局部组合物其，当被施用，能减轻，治疗或者预防电离辐射的副作用。

10

                    本发明特定实施方案的进一步的目的是提供通过根据本发明局部施用组合物来有效地减轻，治疗或者预防电离辐射的副作用的方法。

                    本发明的这些以及其它的目的将体现在摘要以及下述本发明的详细说明书中。

15

#### 发明概述

                    第一方面，本发明涉及一种局部组合物，用于减轻，治疗或者预防电离辐射的至少一种副作用，诸如辐射损伤。所述局部组合物包括至少两种组分的混合物，所述两种组分为非类黄酮抗氧化剂和至少一种类黄酮，所述混合物配制在用于局部组合物的合适载体中。

20

                    第二方面，本发明涉及局部组合物的一种给药方法，用于减轻，治疗或者预防电离辐射的至少一种副作用，诸如辐射损伤。在该方法中，有效量的至少两种组分的混合物被局部施用于处在辐射暴露危险中的哺乳动物，被暴露于辐射的哺乳动物，或者已经暴露于电离辐射的哺乳动物从而减轻，治疗或者预防电离辐射的至少一种副作用，诸如辐射损伤，所述两种组分为非类黄酮抗氧化剂和至少一种类黄酮，所述混合物配制在用于局部组合物的合适载体中。

25

30

### 优选实施方案的详细描述

5 此处所用的术语“药用”组分是一种适用于人和/或动物而没有不良副作用(诸如毒性, 刺激, 和过敏反应), 与合理的受益/风险比相对应的组分。此外, 本发明所用的术语“安全和有效量”是指当以本发明的方式使用时一种组分的量足以产生与合理的受益/风险比相对应的所期望的治疗应答而没有不良副作用(诸如毒性, 刺激, 或过敏反应)。具体的“安全的和有效的量”显而易见地, 将随如下的因素而变化: 如治疗的特定状态, 患者的生理状态, 治疗的持续时间, 并发症治疗的特性(如果有的话), 以及所使用的具体配方制剂。

10

电离辐射的副作用可包括由暴露于辐射所引起的对人体任意部分的辐射损伤或损害。所述损伤或损害包括局部作用, 例如辐射皮炎, 和系统作用, 例如骨髓细胞损害, 肠损害, 以及诸如癌症的病征或状态, 和 DNA 突变, 所述的这些损伤或者损害是由暴露于一种或多种  
15 电离辐射直接或者间接导致的, 所述电离辐射为诸如荧光镜射线, 紫外线, 质子射线,  $\alpha$  射线,  $\beta$  射线, X 射线辐射以及  $\gamma$  射线。暴露于电离辐射可能源于辐射的治疗或者医学上的应用或者源于意外或者恶意的暴露于辐射。电离辐射可破坏活细胞中的 DNA 分子并导致活细胞的突变, 损伤, 和/或死亡, 反过来可导致癌症和遗传突变。此外,  
20 电离辐射也可导致细胞化学平衡的改变, 可能进一步引起癌症。

在一个实施方案中, 本发明的组合物和方法可被用于治疗因暴露于一种或多种电离辐射引起的辐射损伤。电离辐射是任意形式的辐射, 所述辐射具有充足的能量从原子或分子撞击出电子, 由此来产生  
25 离子。通常, 电离辐射包括质子射线,  $\alpha$  射线,  $\beta$  射线, X 射线,  $\gamma$  射线和中子射线。电离射线可进一步地包括从太空穿透地球大气的宇宙射线, 主要包括质子,  $\alpha$  粒子, 以及巨大的原子核。正电子, 介子,  $\pi$  介子, 及其它奇异粒子也可在电离射线中发现。在另一个实施方案中, 通过本发明的方法和/或组合物减轻, 治疗或预防的辐射的一种或者多种副作用由一种或多种  $\alpha$  和  $\beta$  粒子射线,  $\gamma$  射线以及 X 射线辐射  
30

所引起。

5  $\alpha$  和  $\beta$  粒子以及  $\gamma$  射线可来自天然来源或可通过技术产生。自然辐射来自宇宙射线，自然存在地壳中的放射性元素(铀，钍，等等)，以及放射性衰变产物，诸如氡及其随后的衰变产物中。除这些自然的放射源之外，射线可来自广泛的放射来源，如医院，研究机构，核反应堆以及它们的维护工厂，特定的制备过程，以及涉及核武器生产的工厂中。射线可进一步是核电站事故，由核或者脏弹引起的核袭击，和/或偶然的核材料渗漏的结果。

10

本发明由其用于正在，或将参与涉及高风险辐射暴露的核辐射的哺乳动物。同样，本发明可用于治疗参与以下活动的哺乳动物：暴露于由于辐射攻击，核事故的辐射，来自诊断仪器的辐射以及用于治疗，例如癌症的治疗射线。本发明的组合物和方法减轻，治疗或者预防的辐射损伤可由暴露于非治疗性的电离辐射引起，诸如，例如，偶然的辐射暴露，暴露于由核袭击或核事故释放的放射性物质，以及暴露于诊断仪器诸如 X 光机，CT 扫描仪，或同步加速器，所有这些都利用辐射。或者，本发明的组合物和方法预防，减轻或治疗的辐射损伤的副作用可由暴露于治疗射线引起，诸如用于癌症治疗的放射治疗。

20

### 局部组合物

在第一个方面，本发明涉及一种用于减轻，治疗或预防至少一种电离辐射的副作用的局部组合物。在本发明的这个方面，局部组合物包括至少两种组分的混合物：一种非类黄酮抗氧化剂和至少一类黄酮，所述混合物配制在用于局部组合物的药用载体中。

25

这些类黄酮可能具有防辐射的作用。此外，类黄酮可能具有其它的有益作用，诸如用作抗炎组合物，以及可在发生射线暴露之后维持缺血性或缺氧低组织的结构完整性。类黄酮的例子包括但不限于，  
30 flavonone, 黄烷醇, 花青素, 花色素原, procyanidolic 寡聚物, biflavans,

芸香糖苷, 羟乙基芸香糖苷, 以及无色花色苷。包含在组合物中的具体的类黄酮可通过诸如毒性, 生物利用率, 可溶性或分散性等因素来进行选择。优选的类黄酮获自天然的来源诸如植物。同样地, 类黄酮包括衍生自己知类黄酮的化合物, 其化合物保持所衍生自的类黄酮的至少

5

适用于本发明的类黄酮的实例包括但不限于, 1,2,3,6-四-*o*-gallyol- $\beta$ -*d*-葡萄糖; 2'-*o*-acetylacetoside; 6,3',4'-三羟基-5,7,8-三甲氧基黄酮; 6-羟基-藤黄菌素; 6-羟基茨非醇-3,6-二甲醚; 7-邻-乙酰基-8-表-loganic acid; 金合欢素; acetoside; 乙酰基三硫酸酯五羟黄酮; 3',8''-双-4',5,7-三羟基黄酮; 芹菜甙元; 芹菜甙; 紫云英苷; 广寄生甙; axillarin; 5,6,7-三羟基黄酮; 巴西木素; 云实酸; 石竹烯; 儿茶素; 柯因; 柯因-5,7-二羟基黄酮; 金圣草黄素; chrysosplenol; chrysosplenoside-a; chrysosplenoside-d; cosmosiin;  $\delta$ -杜松烯; 姜黄素; 花青素; 二氢五羟基黄酮; dimethylmussaenoside; diacerylcirsimaritin; diosmin; 洋茺萸黄素; dosmetin; ebinin; 表儿茶素; 乙基云实羧酸酯; flavocannibiside; flavosativaside; 高良姜精; 染料木黄酮; 银杏黄酮糖苷; 银杏葡萄苷; 棉子皮亭; 棉子皮亭-8-糖苷; 苏木精; 橙皮碱; hispiduloside; 海棠苷; 吲哚; iridine; 异甘草素; 异甘草黄苷; 异槲皮苷; jionoside; 胡桃宁; 茨非醇; 茨非醇-3-鼠李糖苷; 茨非醇-3-新橘皮糖苷; kolaviron; licuraside; linariin; 里哪苷; 忍冬苷; 藤黄菌素; 藤黄菌素-7-糖苷; 藤黄菌素-7-glucoronide; macrocarpal-a; macrocarpal-b; macrocarpal-d; macrocarpal-g; maniflavone; 桑色素; 甲基黄芩配基; 单 HER, 双 HER, 三 HER, 四 HER, 杨梅黄酮; 柚苷配基; 柚苷; 荷叶苷 (nelumboside); nepetin; nepetrin; 橙花叔醇; 寡聚 proanthocyanidins; oxyyanin-a; 果胶里哪配基; 果胶里哪苷; 花葵素; 根皮素; 根皮甙; 六羟基黄酮; 五羟基黄酮; quercimertrin; 栎素; quercitryl-2''乙酸酯; reynoutrin; 鼠李醚; rhoifolin; 芸香苷; 黄芩配基; sideritoflavone; silibin; silydianin; silychristine; 水飞蓟素; sophoricoside; sorbarin; spiraeoside; taxufolin; trifolin; 牡荆葡基黄酮; 汉黄芩素及其药用盐; 溶剂化物; 以及这些

30



化合物的衍生物。

5 另一个种优选的类黄酮来源是绿茶提取物，其中含有的示范性化合物为诸如，例如 (-)-表焙儿茶素-3-没食子酸，(-)-表焙儿茶素-3-没食子酸，(-)-表焙儿茶素和/或(-)-表儿茶素。研究（参见 Elmets, C.A. 等, *J.Am.Acad.Dermatol*, 44(3); 425-32, 3月, 2001）显示绿茶提取物可有效抑制红斑。绿茶或绿茶提取物的至少一种组分的使用量为每磅局部基体约 250mg-2gm，更优选的约 400-1.5gm，且最优选的约 500mg-1gm。

10

用于本发明组合物的类黄酮也可包括一或多种类姜黄色素（curcuminoid）。典型的类姜黄色素（curcuminoid）包括但不限于姜黄素(二阿魏酰基甲烷)，desmethoxycurcumin(羟基肉桂酰阿魏酰基甲烷)，和/或双-desmethoxycurcumin(二羟基二肉桂酰基甲烷)(参见，通过色谱法和显微镜进行的药物分析, p.169, Ann Arbor Science Inc, 15 1973)。这些化合物可通过商业途径购买或分离自姜黄。从姜黄分离类姜黄色素的方法是已知的，(参见 Janaki 和 Bose 的，一种改进的用于自姜黄分离姜黄素的方法, *J. Indian Chem.Soc.*44:985(1967))。或者，用于本发明的类姜黄色素可通过合成的方法制备。姜黄素不但具有抗氧化剂特性而且也具有抗炎，抗肿瘤及其它有价值的特性。

20

更优选的类黄酮为五羟黄酮,芸香苷芸香苷，杨梅黄酮， 茨非醇，myrecetrin，绿茶的类黄酮组分，以及类姜黄色素。五羟黄酮，芸香苷以及绿茶的类黄酮组分是用于本发明组合物的最优选的类黄酮。上述的化合物可能具有一些抗炎的活性和/或可能协同相对低毒性稳定细胞膜，这两种活性在辐射的治疗方面是有益的。并且，这些类黄酮的药用盐可被使用。包括在组合物中的特定的一种类黄酮和/或多种类黄酮可通过诸如毒性，生物有效度，可溶性或分散性，以及其它的因素来确定。

25  
30

上述的特定类黄酮也是优选的，因为一些这样的化合物可在本发明的组合物中提供其它有益的效果。例如，五羟黄酮也可能具有抗氧化和抗断裂的作用。它可预防  $\gamma$ -射线照射之后骨髓的内源抗坏血酸(维生素 C)的降低。此外，一些类黄酮可充当自由基清除剂清除自由基。诸如羟基来增强它们的辐射防护效果。

本发明的至少一种类黄酮以安全和有效的剂量给药。本发明的每磅优选的局部组合物优选地包括约 1 到约 150 克的一种或多种类黄酮，约 0.1 到约 50 克的非类黄酮抗氧化剂，及其它合适的组分，诸如局部载体。

优选地，类黄酮的使用量为每磅组合物约 2 到约 100 克。更优选地，类黄酮的使用量为每磅组合物约 10-50 克，进一步优选地，每磅组合物约 15-40 克。

在一个优选的实施方案中，使用大约 10g/磅的五羟黄酮。在另一个优选的实施方案中，约 5g/磅到约 25g/磅，更优选地约 5g/磅的芸香苷被添加到组合物中。

### 非类黄酮抗氧化剂

本发明局部组合物中的一种组分为至少一种非类黄酮抗氧化剂。非类黄酮抗氧化剂可以是单一的化合物或物质或两种或多种化合物和/或物质的混合物。可用作非类黄酮抗氧化剂的化合物和物质是表现如下特性的化合物或者物质：当以安全有效量施用给病人时表现抗氧化活性来提供充分的抗氧化剂活性，且不与该组合物的一个或多个组分反应导致一个或多个组分的活性的显著下降。优选的非类黄酮抗氧化剂是那些自然地存在于人体和/或获自植物或动物的物质，或其衍生物。

优选的非类黄酮抗氧化剂选自抗坏血酸（维生素 C），其酯，例

如，棕榈酸抗坏血酸酯，及其它具有维生素 C 活性的化合物，诸如那些公开在美国专利 4,822,816 和 5,070,085 中的通常称为酯-C®的化合物；维生素 A 及其酯，例如，维生素 A 棕榈酸酯；维生素 E 及其酯，例如，维生素 E 乙酸酯；硫辛酸，优选  $\alpha$ -硫辛酸，更优选 DL- $\alpha$ -硫辛酸；类胡萝卜素，诸如  $\beta$ -叶红素；叶绿酸及其盐；辅酶 Q10；谷胱苷肽；L-多巴，半胱氨酸，N-乙酰基半胱氨酸，胱氨酸，潘氨酸（二甲基甘氨酸），牛磺酸，酪氨酸，碳水化合物诸如  $\beta$ -1,3-葡聚糖，锗， $\alpha$ -羟基酸，包括羟基乙酸和乳酸，肌醇六磷酸（六磷酸肌醇），咖啡酸（3,4-二羟基-肉桂酸），鞣花酸，3,3',4'-三-邻-甲基鞣花酸，阿魏酸，没食子酸， $\gamma$ -谷维素，白藜芦醇(反式-3,5,4'-三羟基均二苯代乙烯)，姜油酮(4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丁酮)，去甲二氢愈创木酸，吡咯并喹啉酮，蒜素，dithiolthiones，glucosilicates，S-烯丙基-L-半胱氨酸，生育三烯酚，鼠尾草酚，吲哚，多酚，包括那些衍生自绿茶提取物的化合物，以及药用盐，溶剂化物，及其显示出抗氧化剂活性的衍生物。

在本发明的一个实施方案中公开的两种或多种非类黄酮抗氧化剂的混合物被用于组合物中。

抗氧化剂混合物任选含有一种或者多种维生素 A，维生素 E 乙酸酯，维生素 D<sub>3</sub> 及棕榈酸抗坏血酸酯（维生素 C）。抗氧化剂可以药用盐的形式使用，且有时这种形式优选的用于增加可溶性或分散性，减少不良副作用等。

局部组合物中的非类黄酮组分的使用量为每磅局部基体中约 100mg-50gm，更优选地约 250mg-10gm，且最优选地约 500mg-5gm。优选地，非类黄酮抗氧化剂组分是超氧化物歧化酶，谷胱苷肽或硫辛酸，优选地， $\alpha$ -硫辛酸且，最优选地，DL- $\alpha$ -硫辛酸。

当本发明的组合物包含维生素 A 和 D<sub>3</sub> 二者时，它们优选的一起

配制到玉米油分散体中。通常，每立方厘米(cc)或毫升(mL)的玉米油分散体可含有约 500,000 到约 2,000,000 IU 的维生素 A 和约 50,000 到约 200,000 IU 的维生素 D<sub>3</sub>。优选地，每毫升的玉米油可含有约 800,000 到约 1,200,000 IU 的维生素 A 和约 80,000 IU 到约 120,000 IU 的维生素 D<sub>3</sub>。更优选地，本发明的组合物分别含有约 1, 000, 000 到约 100, 000 IU 的维生素 A 和维生素 D<sub>3</sub>。

当维生素 A 被给药时，每天的剂量优选地为每公斤体重约 170 到约 360 IU。更优选地，每天的给药剂量为每公斤体重约 214.3 到约 357.1 IU。进一步优选地，每天的剂量为每公斤体重约 220 到大约 340 IU。

每磅局部基体的维生素 E 的量为相当于约 0.5-5 cc 的维生素 E 乙酸酯中所含的维生素 E 的量，更优选地约 0.75-4.5 cc 的维生素 E 乙酸酯，且最优选地为约 1-4 cc 的维生素 E 乙酸酯中所含的维生素 E 的量。每克的维生素 E 含有约 1000 IU 的维生素 E。

约 11 到约 29 mg / kg 体重/天的棕榈酸抗坏血酸酯可被给药。更优选地，可给药约 14.3 到约 28.6 mg / kg 体重/天的棕榈酸抗坏血酸酯。

本发明的组合物中使用的非类黄酮抗氧化剂可包括至少一种在 Markham 的美国专利 4,822,816 和 5,070,085 中公开的具有维生素 C 活性的组合物，其通常也称为 Ester-C®。在 Markham 的美国专利 4,822,816 和 5,070,085 中公开的 Ester-C®通常包括(a)一种有效量的具有维生素 C 活性的化合物。此处所用的术语“具有维生素 C 活性的化合物”是指维生素 C(L-抗坏血酸)及其显示出抗坏血病活性的任意衍生物。此类衍生物包括，例如，氧化产物，诸如脱氢抗坏血酸和抗坏血酸的可食用盐诸如，例如，抗坏血酸的钙，钠，镁，钾和锌盐，维生素 C 的有机和无机酸的酯，诸如 L-抗坏血酸 2-0-硫酸酯，L-抗坏血酸 2-0-磷酸酯，L-抗坏血酸 3-0-磷酸酯，L-抗坏血酸 6-十六烷酸酯，L-抗坏血酸单硬脂酸酯，L-抗坏血酸二棕榈酸酯等。

抗坏血酸的代谢产物及其衍生物包括醛糖酸, aldono-内酯, aldono-交酯及其醛糖酸可食用的盐。优选地, 具有维生素 C 活性的化合物包括一种或多种选自 L-苏糖酸, L-木质酸和 L-来苏糖酸的代谢产物。在  
5 在本发明组合物中存在一种或多种这些代谢产物可提供在维生素 C 或其它治疗活性物质的吸收和/或维持方面的改进。

研究(参见 Elmetts, C.A.等, J.Am.Acad.Dermatol, 44(3); 425-32, 3 月, 2001)已经显示绿茶多酚或提取物在抑制红斑和保护 Langerjans  
10 细胞免于来自紫外线的一些形式的损伤方面是有效的。

本发明的组合物所使用的抗氧化剂的选择优选地不但依据它们的抗氧化剂活性, 而且根据可提供的特定化合物的其它有益作用。例如, 一种  $\alpha$ -硫辛酸的消旋混合物不但具有较强的抗氧化剂活性而且具有对  
15 维生素 C 和 E 的再生作用, 且因此是本发明特别优选的抗氧化剂。此外,  $\alpha$ -硫辛酸可作用于脂类和非脂类的环境。用于局部组合物的  $\alpha$ -硫辛酸为每磅局部基体含有约 250mg-1gm 的量, 更优选的大约 400-1.5gm, 且最优选的大约 500mg-1gm 的量。

20 类似地, 维生素 E 及其酯可有助于抗癌作用并且可能对皮肤具有有益的作用。维生素 E 任选包括在所述的局部组合物中作为一种抗氧化剂。

维生素 C 及其酯不但是抗氧化剂, 而且当与维生素 E 及其酯一起使用时显示出强烈的组合效果。实际上, 维生素 E 及其酯, 以及维生素 C 及其酯可通过其中一个抗氧化剂(还原剂)充当另一个氧化形式的再生剂的机制彼此相互加强。此外, 一些对本发明有用的抗氧化剂在脂类环境中活性更强, 然而其它的在非脂类环境中活性更强。因此, 本发明的组合物优选地可包括至少两个抗氧化剂的组合, 选择的其中一个在脂类环境具有更高的活性且第二个在非脂类环境中具有更高的  
25  
30

活性。

5 维生素 A(视黄醇或视黄基酯)也可能具有抗癌效果。此外, 维生素 A 也可增强细胞分化的生理机制, 抑制恶性转化, 抑制肿瘤引发并且直接抗肿瘤细胞。维生素 A 也是一种脂溶性物质且由于这种额外的有益特性因此被优选使用。优选地, 维生素 A 可以其酯的形式使用, 诸如维生素 A 棕榈酸酯, 因为维生素 A 的酯的形式对胃的刺激较小。

10 类胡萝卜素诸如  $\beta$ -叶红素也可包含在本发明的组合物中作为一种抗氧化剂。类胡萝卜素已经表明在本发明中具有有益的作用, 诸如增强免疫反应, 抑制突变发生和/或减轻诱导的核损伤。类胡萝卜素还可以防止光引起的组织损伤。一些类胡萝卜素, 包括  $\beta$ -叶红素, 在特定条件下抑制高度活化的单线态氧并可阻断自由基-介导的反应。

15 另一种可用添加到本发明局部组合物中的抗氧化剂为叶绿酸和/或其盐, 因为叶绿酸及其盐除了是一种有效的抗氧化剂之外可显示出有益的效果诸如抗癌作用, 保护 DNA 抵抗电离辐射及其它的化学诱变剂。叶绿酸及其盐可包含在本发明的组合物中作为抗氧化剂部分。更优选地, 可包含在本发明的组合物中的叶绿酸及其盐的量满足如下  
20 条件, 当根据本发明的方法施用给患者时, 提供的每日剂量在约 20 毫克和约 500 毫克之间。叶绿酸及其盐可以是苜蓿提取物或提取自蚕沙。叶绿酸及其盐也可是购自普通商业来源诸如奥尔德里奇化学公司 (Aldrich Chemical Company)。

25 用于本发明组合物的抗氧化剂包括有效量的维生素 A 或其酯, 维生素 C 或其酯, 维生素 E 以及  $\alpha$ -硫辛酸的组合来实现通过  $\alpha$ -硫辛酸再生维生素 C 或其酯以及维生素 E 的有益的作用。

30 一种或多种上述化合物的结构类似的衍生物, 其当施用给患者时显示出抗氧化剂活性, 也可被应用。“结构类似的衍生物”是指显示

出抗氧化剂活性并含有至少一个与其衍生自的化合物或物质显著相同的结构元件的衍生物。

### 抗氧化酶

5            在另一个优选的实施方案中，本发明组合物所使用的非类黄酮抗氧化剂可包括一种或多种抗氧化酶。用于本发明的抗氧化酶是那些能够清除自由基，促进游离基清除或防止自由基形成的抗氧化酶。优选的用于本发明的抗氧化酶包括超氧化物歧化酶，过氧化氢酶，谷胱苷肽过氧化物酶以及甲硫氨酸还原酶。其它具有与上述明确提到的抗氧化酶类似活性的抗氧化酶也可以被使用。此外，一种或多种抗氧化酶可与一种或多种所述组合物中的抗氧化剂化合物一起使用，例如，以清除皮肤中的自由基和/或防止细胞损坏。当组合物配制到局部组合物中时，用于本发明的抗氧化酶优选地可被皮肤吸收。

### 15            调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物

              调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物也具有抗氧化剂活性且被用作本发明组合物的抗氧化剂成分。本发明的局部组合物可选择性地包括其它的调节细胞分化和 / 或细胞增殖的化合物。此类化合物可选自合适的具有此活性的化合物。调节细胞分化和/或细胞增殖的合适化合物是满足如下条件的化合物：以调节细胞分化和/或细胞增殖的量施用给患者时没有引起显著的不良副作用，并且不与组合物的一个或多个组分反应导致一个或多个组分的活性的显著损失。在一个实施方案中，用来调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物是那些自然地存在于人体和/或获自植物或动物的物质，所述化合物以安全和有效的量施用给人类。

              用于本发明的调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物抑制或预防细胞分化或细胞增殖。在一个实施方案中，用于本发明的调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物符合至少下面一条：维持细胞的自动调节和正常的细胞代谢，调控细胞分化，诱导特定的癌细胞来分化成正常的

细,优选的与维生素 A 协同作使用,维持表皮的阻渗性,抑制癌细胞分化,以及抑制癌细胞增殖。

5 在一个实施方案中,为了将调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物配制在本发明的组合物中,优选采用分散剂。合适的分散剂对本领域技术人员是公知的。用于调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物的尤其合适的分散剂为玉米油。玉米油的优点在于它是一种天然产物。玉米油的使用量足以分散调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物。

#### 10 调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物的筛选

筛选调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物的方法是众所周知的。例如,由 Fremont, CA 的 DiscoverX 公司销售的一种 Hithunter™ 酪氨酸激酶分析试剂,利用  $\beta$  半乳糖苷酶 EFC 活性检测酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸酶的抑制剂,所述酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸酶调控或调节细胞生长,增殖和分化。在此分析中,半乳糖苷酶的无活性片段,酶受体(EA)和酶供体(ED)互补来形成活性的酶。ED-共轭肽与抗体的结合抑制互补,而未标记的肽取代了 ED-共轭物。这些导致了  $\beta$  半乳糖苷酶活性也即随后检测的化学发光或长波长荧光底物的增加。

20 Hithunter™ 酪氨酸激酶试验已经被开发用来测定人胰岛素受体,EGF 受体激酶功能域和 Src(分别为  $EC_{50}=2.8nM$ ,  $4.4nM$  和  $4.9nM$ )的活性。Hithunter™ 酪氨酸磷酸酶活性同样利用 PTP1B 酶( $EC_{50}=48nM$ )来测定。分析性能特征( $Z' =0.5-0.7$ ,  $CV=5-8\%$ )和简单的二步法添加方案适合于 HTS(高通量筛选)。

25

另一个筛选调节细胞分化和/或细胞增殖化合物的典型方法来自位于 Worcester, MA 的麻萨诸塞州大学的商业风险&知识产权办公室 (Commercial Ventures&Intellectual Property Office, Worcester, MA)。该方法可用于筛选肿瘤药物及其它的抑制或促进细胞生长,细胞死亡或参与细胞分化的药物用于,参与 ERb 作用的疾病,包括前列腺,乳

30



房和卵巢癌，神经系统紊乱，骨质疏松症和心血管疾病。在所述方法中，任意化合物对 ER- $\beta$  调节的细胞生长/细胞死亡/细胞周期停滞的作用通过加入该化合物到表达受体的培养细胞中并测定 ER- $\beta$  调节的基因表达水平的变化进行确定。

5

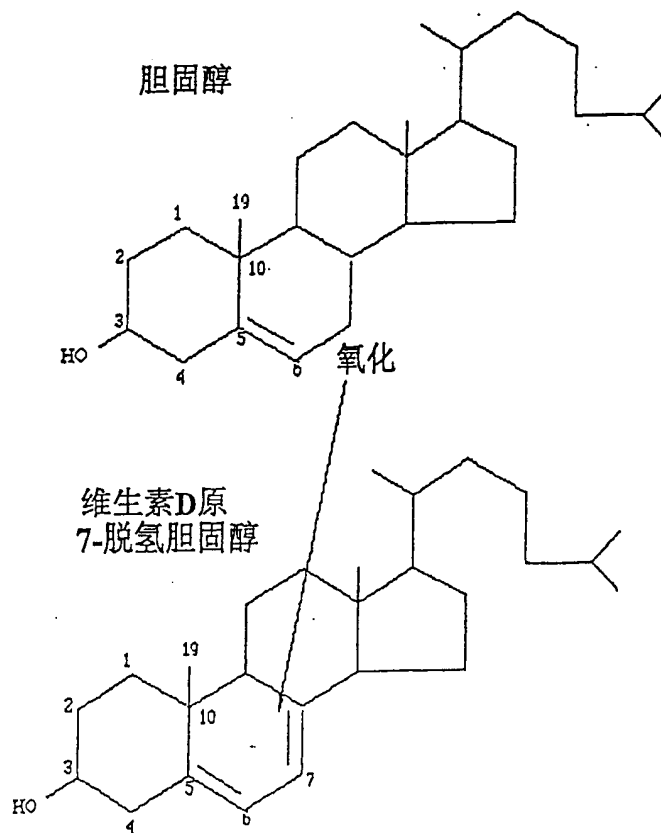
### 细胞分化和/或细胞增殖的化合物

调节细胞分化和/或细胞增殖的典型化合物是维生素 D<sub>3</sub>，维生素 D<sub>3</sub> 类似物，可在人体内转变或代谢成维生素 D<sub>3</sub> 的化合物，及其代谢产物。可转变或代谢成维生素 D<sub>3</sub> 的典型的化合物包括下面举例说明的常用胆固醇。下述举例说明的胆固醇当 7 号碳的一个氢被除去，然后与胆固醇分子的第二个或者'B'环的 8 号碳形成一个双键时，可被转变为维生素 D 原。胆固醇被“氧化”（也即，电子连同氢原子去除），使得双键是碳 7 和 8 之间互相共享 2 个电子的结果。

15

20

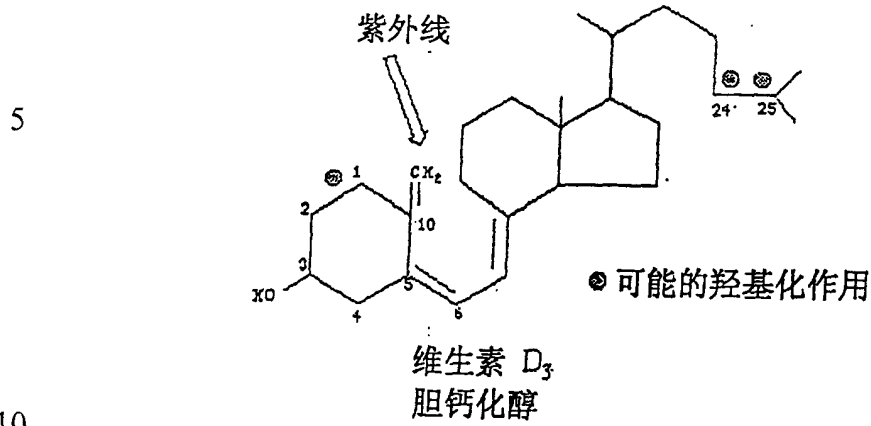
25



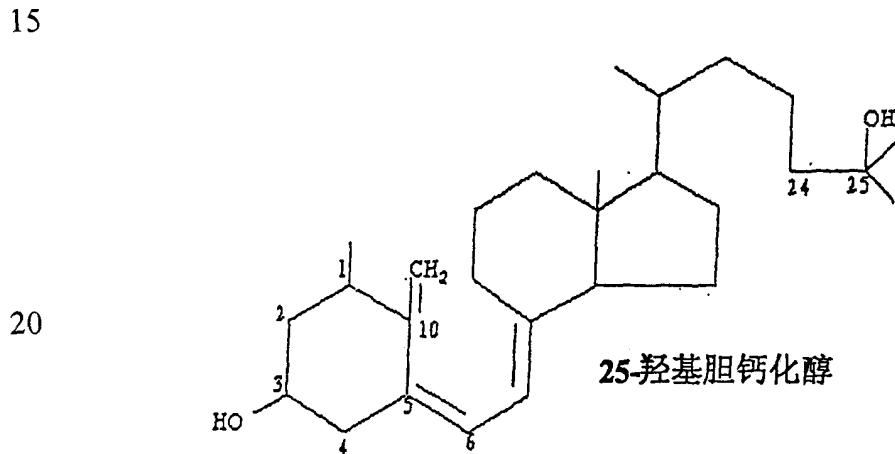
30

维生素 D 原可在穿过人皮肤的紫外线的作用下转变为维生素 D<sub>3</sub>。

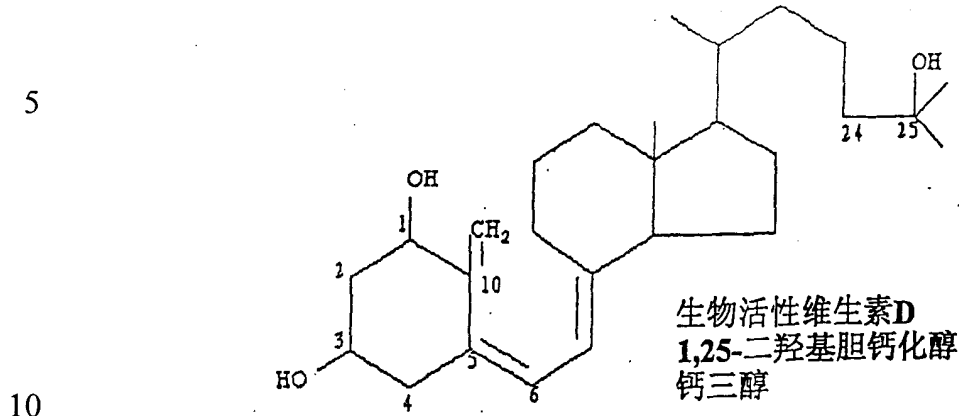
在此反应中甾醇分子的 B 环是开放的。



胆钙化醇，其是维生素 D<sub>3</sub>，在肝脏中通过线粒体羟化酶，在 NADPH，和分子氧的存在下，可被进一步转变为另一种维生素 D 的中间体，25-羟基胆钙化醇。



25 当需要更有活性的维生素 D<sub>3</sub> 时，25-羟胆钙化醇被运输到的肾脏，在肾脏中合成新的水解酶。这些酶在位置 1 处导入另一个羟基，并产生了维生素 D<sub>3</sub> 的生物活性物质的形式，钙三醇。



典型的维生素 D<sub>3</sub> 类似物包括 1(S),3(R)-二羟基-20(R)-(1-乙氧基-5-乙基-5-羟基-2-庚炔-1-基)-9,10-断-孕烷-5(Z),7(E),10(19)-三烯。典型的维生素 D<sub>3</sub> 代谢产物包括 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>。同样，可使用调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物的药用盐。在一个实施方案中，调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物是维生素 D<sub>3</sub>。

15

当本发明的局部组合物局部施用于患者时，调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物以安全和有效调节细胞分化和/或细胞增殖的量施用。当施用包含维生素 D<sub>3</sub> 或衍生物或维生素 D<sub>3</sub> 的代谢产物的组合物时，维生素 D<sub>3</sub> 或衍生物或维生素 D<sub>3</sub> 的代谢产物以安全和有效的量使用。更优选地，以患者每公斤体重计的给药量为约 6 到约 14.3 IU。更优选地，以患者的每公斤体重计的给药量为约 8 到大约 14.3 IU，而且，更优选地，以患者的每公斤体重计的给药量为约 10 到约 13 IU。

20

25

### 其它的任选成分

本发明的组合物可进一步包括硒和/或含有硒的化合物。已知硒能够延长暴露于严重剂量的有害辐射的人的寿命，并且还能减轻此类事件中的人的白血病及其它恶性肿瘤的潜在发生的可能性。可在本发

30

明的组合物中包含安全有效量的硒。优选地，每日的剂量应该在 5 微克和 200 微克之间。在本发明的组合物中硒的包含量满足如下条件：当根据本发明的方法将组合物施用给人时，每日的剂量应该在 10 微克和 100 微克之间。

5

本发明的局部组合物可进一步的包括一种有机锗化合物诸如锗的羧基乙基倍半氧化物或螺旋锗。已知有机锗保护人细胞遭受辐射损伤。例如，对照实验也表明 Ge-132 降低大肠杆菌由  $\gamma$ -射线引起的突变 20 倍(参见 Mochizuki 和 Kada, Ge-132 对  $\gamma$ -射线-人工诱变大肠杆菌 B/rWP2trp-的抗诱变作用, 42(6)Int.J.Radiat.Biol, 653-59(1982))。氧化锗已经显示降低了鼠伤寒沙门氏菌中由 Trp-P-2 (3-氨基-1-甲基-5H-吡啶并(4,3-b)吡啶)诱导的突变率 40-67 倍(参见, Kada, Mochizuki 和 Miyao 的, 氧化锗对 Trp-P-2 诱导的 *Salmonella* Trp-*phimurium* Ta98 和 TA1538 的移码突变的抗诱变作用, 125 Mutation Research, 145-51(1984))。在本发明的组合物中可包含一种或多种安全有效量的有机锗。优选地，锗化合物的每日剂量 5 微克和 500 微克之间。优选地，在所述组合物中有机锗的含量应该满足：当根据本发明的方法将所述组合物施用给人时，锗化合物的每日的剂量应该在 50 微克和 200 微克之间，且最优选的，大约 100 微克。

15

或者，西伯利亚人参可以一种或多种西伯利亚人参根，西伯利亚人参粉末，或其含有该西伯利亚人参的一种或多种活性成分的提取物的形式加到本发明的局部组合物中。西伯利亚人参(刺五加皮 (*Eleutherococcus senticosus*))已被表明对暴露于射线造成的骨髓损伤具有滋补恢复的效果。西伯利亚人参的活性成分通常包括五加苷 (eleutheroside) A, B, B1, C, D 和 E; 三萜式皂甙; eleutheran A, B, C, D, E, F 和 G; 及其等价物。西伯利亚人参提取物可包含在本发明的组合物中，含量满足当按照根据本发明的方法施用给人时，每日西伯利亚人参提取物的剂量应该在 25 毫克和 500 毫克之间。在本发明的组合物中可包含安全有效量的西伯利亚人参提取物。优选地，

20

西伯利亚人参提取物的每日剂量应该在 50 微克和 150 微克之间的量，且最优的，西伯利亚人参提取物的日剂量为大约 100 毫克。如果西伯利亚人参以不同的形式用于本发明的组合物中，技术人员应根据上述的西伯利亚人参提取物的剂量相应地调整所使用的量。

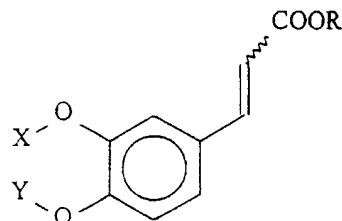
5

或者，本发明的组合物可包括根，粉末或提取物形式的高丽参(人参)和/或美国人参(西洋参)，高丽和/或西洋参可促进血像和 splenal 重量的恢复以及改善血小板细胞。这些产物通常购自例如 Korea Insam。高丽参和/或西洋参的日剂量与西伯利亚人参相同。技术人员能够依据不同给药形式，即，根，粉末或提取物来调整高丽参和/或西洋参的剂

10 量。当然，一种或多种西伯利亚人参，高丽参以及西洋参和/或一种或多种这些人参类型的提取物的混合物可被同时使用。

在本发明的一个实施方案中，组合物大体上不含下式化合物的肉桂酸衍生物的：

15



20

其中基团 X, Y 和 R,彼此独立,可选自包括 H 和分支的或不分支的具有 1 - 18 碳原子的烷基,及其酸以及生理耐受的盐。

### 局部组合物的优点

25

本发明的组合物当以有效量局部给药时可提供给患者一种或多种下述的局部或者系统的有益作用：抗氧化特性，自由基清除，过渡金属螯合，氧化氮稳定，抗炎活性，减轻疼痛、烧伤、麻刺感、触电的感觉和/或痛觉过敏，增加微循环，氧化氮稳定，促进皮肤溃疡和损害的愈合，蛋白激酶 C 抑制，减轻氧化胁迫，抗炎作用，保护抗辐射损伤，阻断白细胞三烯的形成，细胞膜的稳定化，以及细胞分化和/或细

30

胞增值的调控，线粒体膜的保护，减轻细胞损伤，特别是对 DNA 分子的损伤，并且可在损伤细胞的修复和再生过程中起作用。

5 本发明的组合物可提供其它的改善皮肤局部的作用。皮肤局部可被电离辐射有害地作用，例如在放射性皮炎中，或通过其它的与暴露于电离辐射无关的原因有害地作用。当本发明的组合物以有效的量局部施用，可以实现一种或多种以下有益的特性：减少或预防皮肤变红，减少或预防皮肤的变色，美化皮肤和/或毛发，改善皮肤和/或毛发的外观，增加皮肤和/或毛发的魅力，净化皮肤和/或毛发，从皮肤和/或毛发去除死的或损伤的皮肤或皮肤细胞以及增加皮肤和/或毛发的水分。

#### 治疗，减轻或者预防辐射的副作用

15 另一个方面，本发明涉及通过表面施用一定量的组合物预防、减轻或者治疗辐射的至少一种副作用的方法，所述组合物包括至少两种组分的混合物，所述两种组分包括至少一种类黄酮和至少一种非类黄酮抗氧化剂。

20 在优选的实施方案中，本发明的方法包括给可能暴露于电离辐射的哺乳动物表面施用组合物，所述的人处于暴露于电离辐射的过程中，或者已经暴露于电离辐射。优选地，所述电离辐射选自  $\alpha$ -射线， $\beta$ -射线， $\gamma$  射线辐射和 X 射线辐射。表面施用的组合物的有效量将根据如下因素的变化而不同：患者的特征，特定的给药方式，使用的特定非载体组分的活性，患者的年龄、体重、总的健康状态、性别和日常饮食，给药时间，使用组分的特定组合，表面组合物的非载体组分的总含量，以及辐射，辐射损伤或者可能的辐射暴露的副作用的严重性。在本领域技术人员的技术范围内可以说明这些因素从而如下所述为标准 70 公斤的成年人提供合适的治疗剂量和治疗方案。

30 上述组合物的施用到皮肤的不适区域的量为每天每  $100\text{cm}^2$  约至

少 0.5mL，优选地每天每 100cm<sup>2</sup> 至少约 1 mL，且更优选地，每天每 100cm<sup>2</sup> 约 15 mL。优选地，日用量不超过每天每 100cm<sup>2</sup> 约 35 mL。

5 本发明同样地也涉及一种用于治疗由于暴露于电离辐射引起的对治疗皮肤和/或毛发的外观的副作用，诸如，例如变红，变色，干燥的方法。在这个方面，本发明可减轻，治疗或预防电离辐射引起的副作用，例如，通过如下方式进行：减轻或预防皮肤变红，减轻或预防皮肤变色，美化皮肤和/或毛发，改善皮肤和/或毛发的外观，增加皮肤和/或毛发的魅力，净化皮肤和/或毛发，从皮肤和/或毛发去除死的或  
10 损伤的皮肤或皮肤细胞以及增加皮肤和/或毛发的水分。

#### 表面组合物的应用

为了预防，减轻或者治疗至少一种辐射的副作用，优选在可能暴露于辐射之前给皮肤施用所述表面组合物。在本发明的另一个实施方案中，本发明的表面组合物在开始可能辐射暴露之前 24 小时至少给  
15 皮肤施用一次，以及在可能辐射暴露刚好之前 24-小时的期间内施用三次(例如，早晨，中午和就寝时间)。对于每次施用而言，组合物的施用量满足使表面组合物的薄层足以覆盖可能暴露于辐射定皮肤的区域。表面组合物优选地被摩擦浸入皮肤直到几乎或者没有残余物残留在皮肤上。  
20

在治疗或者减轻辐射损伤的方法中，如果需要，在辐射暴露期间和/或之后，每天给遭受辐射损伤的皮肤区域施用本发明的表面组合物一到六次。在优选的方法中，如果需要，优选地，表面组合物的薄层  
25 被施用到皮肤受损伤的区域，且表面组合物应该被摩擦进入皮肤直到几乎或者没有残余物残留在皮肤上。

#### 药用载体

在本发明中使用的药用表面载体可能是适用于用作表面组合物的  
30 载体。非载体组分溶解，分散和/或悬浮在表面组合物中，所述非载体

组分可能包括类黄酮和/或类黄酮抗氧化剂，调节细胞分化和/或细胞增殖的化合物，硒和/或硒化合物，有机锗化合物，人参的组分，以及肌醇，其它的 B 族维生素，和抗炎化合物，诸如  $\gamma$ -亚麻酸。示范性的表面载体可能包括乳脂，膏剂，洗剂，糊剂，凝胶，喷雾剂，气雾剂，沐浴油剂及其它表面药物载体的基体，所述载体实现了本发明的表面组合物的活性成分和皮肤的毛孔之间的直接接触。优选地，药用表面载体可能构成超过约 80%，更优选地约 80-95%w/w 的总组合物。有时，可能需要在适当的诸如乙醇或者二甲亚砷等的溶剂中溶解一种或者多种活性成分，从而促进一种或者多种活性成分掺入表面组合物或者药用表面载体中。

如果需要，在一个实施方案中，表面载体可含有至少一种亲水性油膏基体，泛醇或者泛醇衍生物和分散剂作为基体以分散一种或者多种不溶的或者部分不溶的活性成分到载体中（下文）。本发明的其它表面载体的实施方案使用羟甲基纤维素作为基体且可能含有如上所述包含在载体中而非亲水性油膏基体中的组分。

另一种药用表面载体可能在非水溶剂体系中包含一种丙烯酸共聚物，所述非水溶剂体系主要含有聚乙二醇，诸如甲氧基聚乙二醇 550(MPEG)。特别优选的 MPEG 是由 Union Carbide 市售的 SENTRY 聚乙二醇 MPEG550，它是一种食物/药物/化妆品级物质。聚乙二醇通常是无毒的水溶性聚合物，可以完全地生物降解。在该溶液中，丙烯酸共聚物的优选浓度范围为 3-6 的重量%。在一个实施方案中，丙烯酸共聚物的分子量超过 20,000。在另一个实施方案中，丙烯酸共聚物分子量超过 100,000，因此丙烯酸共聚物不会被人体或者皮肤系统性地吸收。除了亲水性油膏基体，载体物质的组分也可用于这种载体中。

合适的亲水性油膏基体对本领域技术人员是公知的。适用于本发明的示范性亲水性油膏基体为非-U.S.P.亲水性油膏基体诸如由 Fougere, Inc 制造的基体。使用足够的亲水性油膏基体作为用于表面



组合物的活性的或者非载体组分的表面载体。代表性地，亲水性油膏基体将构成超过大约 80%的总组合物，更优选地大约 80-95%w/w 的组合物是亲水性油膏基体。亲水性油膏基体起表面载体的作用且促进渗透入皮肤。类似比例的基于羟甲基纤维素的载体或者基于丙烯酸共聚物溶液的载体也可使用。

5

用于本发明的泛醇或者泛醇衍生物包含至少 D-泛醇，DL-泛醇及其混合物。这种表面载体的组分具有增加皮肤水分的特性且作为迅速，深度穿透的表面载体组分，有助于递送非载体组分穿过皮肤到待治疗的区域且也可能给损伤组织赋予治愈的作用。按表面组合物的总重量计，使用的泛醇或者泛醇衍生物量为约 0.25 到约 10 重量百分比，更优选地从约 0.5 到约 5 重量百分比，最优选地从约 1 到约 2 重量百分比。

10

本发明的表面载体也可能包含其他的组分，诸如其它的载体，增湿剂，保湿剂，润肤剂，分散剂，辐射阻断化合物，尤其是 UV-阻断剂，以及对表面组合物的活性没有显著副作用的其它合适物质。其它的用于表面载体内含物的组分为酸式磷酸钠保湿液，美洲金缕梅提取物，甘油湿润剂，杏仁油润肤剂，AJIDEW NL - 50NaPCA (50%水溶液)以及玉米油分散剂。

15

20

本发明的表面组合物也可用于促进伤口愈合，用于治疗皮肤癌和/或其一种或者多种症状，或者作为一种表面组合物用于保护皮肤免于电离辐射的有害或者副作用，诸如辐射损伤或者辐射反复性皮炎。

25

#### 表面组合物的制备

本发明的表面组合物优选地通过冷化合进行制备。如果用于表面组合物的一种或多种化合物对热或者其他类型的能量敏感，而在这样情况下由于另一种方式配制所述的表面组合物，表面组合物的活性可能被有害地影响，这可能是本发明的一个重要特征。因此，本发明表

30

面组合物的组分优选地不用加热就利用足够量的表面载体混合在一起以提供大体上均匀的乳脂或者膏剂。可能需要在冷化合之前就溶解、分散或者悬浮一种或多种组分以便确保非载体或者活性成分在表面组合物中大体上均匀的分散。

5

本发明的药用表面载体可利用如下组分进行制备，所有的组分都以使用 1 磅的亲水性油膏基体进行计算。25-35 份的 50%的酸式磷酸钠水溶液增湿剂，5-10 份的 D-或者 DL-泛醇，5-10 份的甘油，1-3 份的杏仁油以及 10-20 份的金缕梅提取物。美洲金缕梅提取物以每磅表面基体中约 2.5-40cc 的量使用，更优选地大约 5-30cc，以及最优选地大约 10-20cc。甘油湿润剂以每磅表面基体中大约 2-20cc 的量使用，更优选地大约 3.5-15cc，以及最优选地大约 5-10cc。杏仁油以每磅表面基体中大约 0.5-0.50cc 的量使用，更优选地大约 0.5-4cc，以及最优选地大约 1-10cc。AJIDEW NL - 50NaPCA (50%水溶液)以每磅表面基体中大约 15-045cc，更优选地大约 20-40cc，以及最优选地大约 25-35cc 的量使用。

本发明的表面组合物一个实施方案中包括一个特别优选的组分的组合，其包含绿茶或绿茶提取物，一种非类黄酮抗氧化剂，以及至少一种类黄酮。任选的，如果需要，一种或多种表面组合物的任选组分，诸如甘油，美洲金缕梅提取物，维生素 A 和 E 和 / 或棕榈酸抗坏血酸酯可从特定的表面组合物中减少或去除，或一种类型的组分，即较多的量的一种抗氧化剂可被使用，同时减少另一种相同类型或具有类似的活性的组分的量。

25

本发明现在将通过下面的实施例来进一步的解释。这是本发明在此处公开的一个实例且并不是对本发明的限制。

### 实施例1

一种包含亲水性软膏基体，酸式磷酸钠增湿因子，一种美洲金缕

梅提取物载体，甘油，杏仁油和 DL-泛醇，以及药用载体和维生素 A 和 D<sub>3</sub>，棕榈酸抗坏血酸酯， $\alpha$ -硫辛酸，五羟黄酮和维生素 E 乙酸酯的混合物的表面组合物通过冷化合进行制备。表面组合物的配方显示于表 1 中。

5

表面组合物的制备首先通过将亲水性软膏基体放置在不锈钢碗中并快速混合直到油膏变成乳脂状进行。然后，依次加入酸式磷酸钠，泛醇，棕榈酸抗坏血酸酯，甘油，杏仁油，维生素 A 和 D<sub>3</sub>，五羟黄酮，美洲金缕梅提取物，维生素 E 乙酸酯和  $\alpha$ -硫辛酸。在加入每一组分后，连续混合直到所有干燥组分的痕迹消失且获得大体上均匀的混合物。最终的颜色应该为均一的黄色且油膏应具有霜饼的坚固性。然后将混合物放入无菌容器中。所有接触表面组合物的容器在混合过程中也必须用例如，氯化苯甲烃铵或 Clorox 溶液诸如 betadine 进行消毒。

15

这些组合物在受到放射治疗处理之前一天在医生的监督下表面施用于几个病人。通过施用该组合物的薄膜到暴露于辐射的皮肤区域来进行表面组合物的给药。表面组合物在当天的早晨，中午和就寝时间施用 3 次。所有用本发明表面组合物给药的病人在放射治疗后比没有用本发明的表面组合物处理的病人的放射性皮炎更轻一些。通过病人显示的作用包括被治疗皮肤区域的烧伤，刺激和变红的减轻。

20

表1

1 lb.	亲水性软膏基体(非-USP)
25 cc	AJIDEW NL-50 NaPCA (50%水溶液 )
5 cc	DL-泛醇
5 cc	甘油(USP)
3 cc	杏仁油
6 cc	在玉米油中的维生素A ( 1百万1u/gm)和在玉米油中的维生素D <sub>3</sub> (100,000 1 u/gm)
12 cc	美洲金缕梅提取物; 14%的乙醇
2 cc	维生素E乙酸酯( 1克= 1000 IU)
2 gm	棕榈酸抗坏血酸酯
2 gm	五羟黄酮二水合物

1 gm	DL- $\alpha$ -硫辛酸
500 mg	绿茶
500 mg	芸香苷

产量:16-18 ozs.

### 实施例2

5 实施例 1 的组合物，除了不包括 500 mg 的绿茶，在医生的监督下进行给药来改善暴露于辐射的皮肤的外观。在进行治疗照射处理之前，期间和之后表面给两个病人施用所述组合物。通过表面施用组合物每日对皮肤给药 1-2 次，如需要，在射线照射之前 2-3 天开始给药来改善皮肤的美容外观。每次施用高达约 5cc 的油膏于将被暴露的皮肤区域。

10 第一个患者在一天中暴露于质子束的 30 戈瑞的 Bolus 辐射。组合物在暴露之前约 3 小时被再次施用并且在从暴露后 2-3 天每日施用 1-2 次。这个患者皮肤仅仅有轻微的变红，由于这个患者被暴露于非常高剂量的射线，这个结果是非常出乎意料的。

15 第二个患者每天暴露于大约 1.5 戈瑞的辐射性剂量，持续 60 天的时间。油膏在第一次暴露之前大约 3 小时被再次施用，并且 60-天的治疗期间始终每日施用 1-2 次。油膏也在最后一次射线照射之后 2-3 天每日施用 1-2 次。同样，患者皮肤仅仅有轻微的变红，由于这些患者被暴露于非常高剂量的射线长达 60-天的时间，这个结果是非常出乎意料的。

20

本发明上述的详细说明和实施例并不以任何的方式限定本发明的范围并且不应被理解为对本发明范围的限制。本发明的范围由附加的权利要求所限定。

25