

HUMIC ACID

**PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC SOIL-
EXTRACT MATERIALS AND MEDICAMENTS
BASED THEREON**

Taiwan



***Laub BioChemicals Corporation
1401 Quail St., Suite 121
Newport Beach, CA 92660***

March 2004



中華民國專利證書

發明第一九九六〇一號

發明名稱：製備土壤萃取物質與以其為基礎之藥物的方法

專利權人：羅伯生化股份有限公司

發明人：理查J 羅伯

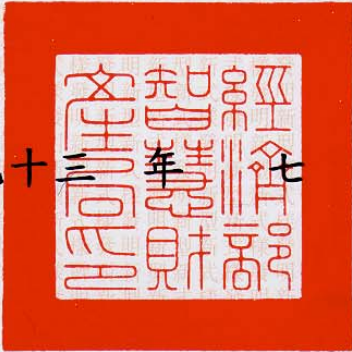
專利權期間：自中華民國九十三年三月二十一日
至一〇七年二月五日止

上開發明業經專利權人依專利法之規定取得專利權

經濟部智慧財產局

局長 蔡練生

中華民國九十三年七月二十八日



注意：專利權人未依法繳納年費者，其專利權自原繳費期限屆滿之次日起消滅。



(ENGLISH TRANSLATION)

R.O.C. LETTERS PATENT

Invention Patent No. 199601

Patent Entitled: PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC
SOIL-EXTRACT MATERIALS AND
MEDICAMENTS BASED THEREON

Patentee: LAUB BIOCHEMICALS CORPORATION

Inventor(s): RICHARD J. LAUB

Patent Term: From: March 21, 2004
To: February 5, 2018

The above invention is granted and registered according to the Patent Law of the Republic of China.

(Sealed)
Director
Lien-Sheng Tsai
Intellectual Property Office
Ministry of Economic Affairs

Date: July 28, 2004



NE-STOP WORLDWIDE PATENT SERVICE

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

※ 申請日期：

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

製備土壤萃取物質與以其為基礎之藥物的方法

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

羅伯生化股份有限公司

代表人：(中文/英文) 理查 J. 羅伯

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州 92660, 紐波特海濱, 桂爾街 1410 號, 121 室

國籍：(中文/英文) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

理查 J. 羅伯

住居所地址：(中文/英文)

美國加州 92660, 紐波特海濱, 貝物德道 154

國籍：(中文/英文) 美國

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；1997/02/10；08/798,329

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

伍、中文發明摘要：

酚基聚合物的製備方法，包括將一種或多種有機酚及過碘酸鈉溶於 pH 值為 8-11 之水溶液中。並且在溫度約為 35-80°C 的環境中，靜置此溶液約 30 分鐘-100 小時。然後加入一種或多種無機化合物，並且在室溫下靜置約 2-48 小時。接著，移除分子量低於 500-10000 道爾頓之有機起始物質或其他物質。並且依需要而定，在最後步驟中獲得濃縮水溶液與乾燥之粉末。最後所得之酚基聚合物的物化性質類似於購買到的天然酚基聚合物。這些物質可作為抗病毒與抗細菌試劑，藉以降低或消除血液產物中的病毒，並且可用來治療或預防病毒或細菌引起的人體或動物疾病。

陸、英文發明摘要：

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

玖、發明說明：

本發明是有關於一種合成土壤萃取物質，包括酚基聚合物以及其製造方法，用以製造合成物質之水溶液或乾燥粉末。這些物質可用來降低或消除血液產物中的病毒，並且可用來治療或預防病毒或細菌引起的人體或動物疾病。

土壤萃取物質，特別是指腐植土、腐植物等所組成的群體，已經被廣泛地使用了數年。請參照 F.J.Stevenson 等人之文章 “Humus Chemistry. Genesis Composition Reactions; New York: Wiley 1964”；以及近年的 A. Piccolo 之論文 “Humic Substances in Terrestrial Ecosystems; New York: Elsevier, 1996”。

天然土與合成土萃取物，已經被廣泛地使用在園藝與相關的工業上，特別是土壤增進劑與土壤補救劑 (Remediation Agents)。此外，天然與合成土壤萃取物也已經被當作添加物，應用於園藝 (Gardening) 與造園 (Landscaping) 與新鮮的水溶液中。合成與天然土壤的萃取物質的某些藥物上的益處，也早已經被申請專利。

R.H.Faust 所發表之論文 “Conference of the International Federation of Organic Agriculture Movements; Copenhagen, Denmark: October, 1996; P2, 20”，也已經揭露了腐植土在農業上的益處。一般而言，腐植物可以促進植物的成長，包括將農作物的產率增加 10-30%。

土壤萃取物，特別是腐植酸，可以鉗合住 (Chelate) 許

多的金屬。因此，在土壤的補救上也已經應用了腐植物質，以移去重金屬物染物。請參照 M. A. Rashid 之論文 “Soil Sci. 1971, 111, 298-306”。腐植酸也已經被應用在被石油污染的含水土層中，用以去除芳香族碳氫化合物(Aromatic Hydrocarbons)：請參照 H. Xu, S. Lesage, L. Durham 與 K. Novakowski 等人之論文 “Proceedings of the Fourth Annual Symposium on Groundwater and Soil Remediation”; Calgary Alberta: September 21-23, 1994; 635-646; 以及 S. Lesage, H. Xu, K. S. Novakowski, S. Brown, and L. Durham 等人之論文 “Proceedings of the Fifth Annual Symposium on Groundwater and Soil Remediation; Toronto, Ontario: October 2-6, 1995”。

腐植酸物質也已經被用作家禽的食物添加物。將腐植酸物質加入嫩雞的飼料中，也可以增加約 5-7% 的重量產量，並且可增加 3-5% 的家禽存活性。請參照 L. M. Stepchenko, L. V. Zhorina 與 L. V. Kravtsova 人之論文 “Biol. Nauki 1991, 10, 90-95”。

請參照 T. A. Huck, N. Porter 與 M. E. Bushell 等人之論文 “J. Gen. Microbiol. 1991, 137(10), 2321-2329”，此論文已經揭露出土壤分離物係一種可應用於抗生藥物製造上的媒介添加物。其中，微生物的促進成長係與物種、培養媒介與環境有很大的關係。而使用選擇的褐碳群用以分離熱塑性 Camplobatcher 物質萃取物的方法也已經被 K. Weinrich, K. Winkler 與 E. Heberer 等人之論文 “DTW

Dtsch. Tierarztl Wochenscher. 1990, 97(12), 511-515”所揭露。此外，B. Grunda 之論文 “Zentralbl. Bakteriolog. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. 1970, 125(6), 584-593”，也已經揭露了腐植酸在土壤微機物培養上的效果。

長時間以來，腐植酸被民間用來醫療各種的疾病。請參照 F. K. Achard 之論文 “Crells Chem. Anm. 1786, 11, 391-403”，以及 T. D. Lotosh 之論文 “Biol. Nauki 1991, 10, 99-103”。

從泥碳上所獲得的腐植酸分離物對粘著性(Adhesions)具有很重大的意義，特別是應用在前腹腔的腹膜與子宮受損的母鼠身上時。請參照 M. Mesroglu, D. H. Maas, Bmauss, S. Plogmann, W. Ziechmann 與 J. Schneider 之論文 “Zentralbl. Gynakol. 1991, 113(10), 583-590”。

天然的腐植酸對過敏性與肥大細胞分泌的影響也已經揭露在 J. Wyczolkowska, T. Michon, Z. Slusarczyk, B. Kolago 與 C. Maslinski 之論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(6), 475-480”中。腐植物的量約為 20 至 50 毫克每公斤體重，可降低鼠類腹膜中對抗抗-IgE 之組胺的量。

目前已知包括泥碳與腐質酸鈉鹽等腐植物質都具有抗發炎性。請參照 M. Kuhnert, V. Fuchs 與 S. Golbs 等人的論文 “Arch. Exp. Veterinarmed. 1982, 36(2), 169-177”。以及 S. B. Ye, J. Y. Chen 與 Z. X. Zeng 等人的論文 “Ssu Chuan I Hsueh Yuan Hsueh Pao 1985, 16(2), 127-129”。腐植藥劑也可以用來治療子宮頸發炎，特別是子宮頸炎。請參照 J.

Woyton, M. Gabrys, T. Bielanow, M. Zimmer, J. Sokalski, R. Geneja 與 M. Zborowski 等人的論文 “Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz) 1993, 41(1), 99-103”。

目前已知腐植物質具有抗菌性。不論是天然或合成腐植物質都具有抑制性，例如 *C. albicans*, *Ent. Cloacae*, *Prot. Vulgaris*, *Ps. Aeruginosa*, *S. typhimurium*, *St. aureus*, *St. epidermids*, *Str. Pyogenes* (請參照 R. Ansorg 與 W. Rochus 之論文 “Arzneimittelforschung 1978, 28(12), 2195-22198” 指出 *E. coil* 與 *Str. Faecalis* 不受影響) 與 *Str. Mutans* (Y. Nakamura, H. Kuwashima, S. Aoki 與 T. Masuhara 等人的論文 “Shika Kiso Igakkai Zasshi 1989, 31(3), 329-332) 等。大體而言，50 至 2000ppm 的濃度即具有效力，但是尚不至於具有毒性(Cytotoxic)。請參照 K. D. Thiel, B. Helbig, R. Klocking, P. Wutzler, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1981, 36(1), 50-53”。

長久以來，即已知腐植物質具有抗濾過性病毒的特性。請參照 H. Schultz 之論文 “Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1962, 69, 613; 1965, 72(13), 294-297”，以及 R. Klocking 與 M. Sprossig 等人之論文 “Experientia 1972, 28(5), 607-608”。特別是還原濾過性病毒(Retroviruses)的能力，請參照 G.Sydow, V. Wunderlich, R. Klocking 與 B. Helbig 等人之論文 “Pharmazie 1986, 41(12), 865-868”。土壤萃取物對濾過性病毒病原體尤其有效，例如庫克薩基病毒(Coxsackie Virus)A9(Gribbs-Baylor)(R. Klocking 與 M. Sprossing 之論

文 “Experientia 1972, 28(5), 607-608) 。簡單型泡疹病毒第 I 型(請參照 B. T. Rouse(Ed.)之論文 “Herpes Simplex Virus; Berlin: Springer-Verlag, 1992 ; R. Klocking, K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig 與 P. Drabke 之論文 “Pharmazie 1978, 33(8), 539”; F. Schiller, R. Klocking, P. Wutzler 與 I. Farber 等人之論文 “Dermatol. Monatsschr. 1979, 165(7),505-509 ; B. Helbig, A. Sauerbrei, R. Klocking, P. Wutzer, N. Wicht, U. Wiedemann 與 G. Herrmann 等人之論文 “J. Med. Virol. 1987, 23(3), 303-309” ; R. Klocking 與 B. Helbig 等人之論文 “Humic Substances in the Aquatic and Terrestrial Environment; Berlin: Springer-Verlag, 1991;407-412)與第 II 型(請參照 anon 之論文 “Zentralbl. Bakteriol [orig. A]1976, 234(2), 159-169” 以及 K. D. Theil, R. Klocking, H. Schweizer 與 M. Sprossig 等人之論文 “Zentralbl. Bakteriol [Orig. A] 1977, 239(3), 304-321” ; K. D. Thiel, B. Helbig, R. Klocking, P. Wutzler, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1981, 36(1), 50-53; K. D. Thiel, B. Helbig, M. Sprossig, R. Klocking 與 P. Wutzler, Acta Virol. 1983, 27(3), 200-208 ; K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig, R. Klocking, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1984, 39(11), 781-782”) , 以及人體免疫缺陷 (Immunodeficiency)病毒(HIV)(請參照 M. Cushman, P. Wang, S. H. Chang, C. Wild, E. De Clercq, D. Schols, M. E. Goldman 與 J. A. Brown 等人之論文 “J. Med. Chem. 1991,

34(1), 329-337 ; M. Cushman, S. Kanamathareddy, E. De Clercq, D. Schols, M. E. Goldman 與 J. A. Browen 等人之論文 “J. Med. Chem. 1991, 34(1), 337-342” ; D. Schols, P. Wutzler, R. Klocking, B. Helbig 與 E. De Clercq 等人之論文 “J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1991, 4(7), 677-685 ; S. Loya, R. Tal, A. Hizi, S. Issacs, Y. Kashman 與 Y. Loya 等人之論文 “J. Nat. Prod. 1993, 56(12), 2120-2125” ; J. Schneider, R. Weis, C. Manner, B. Kary, A. Werner, B. J. Seubert 與 U. N. Riede 等人之論文 “Virology 1996, 218(2), 389-395” ; 以及流行性感冒 (Influenza) 病毒 A 型 (Krasnodar/101/59/H2N2)(請參照 R. Mentel, B. Helbig, R. Klocking, L. Dohner 與 M. Sprossig 等人之論文 “Biomed. Biochim. Acta 1983, 42(10), 1353-1356”) ; 以及流行性感冒病毒 B 型(請參照 J. Hils, A. May, M. Sperber, R. Klocking, B. Helbig 與 M. Sprossig 等人之論文 “Biomed. Biochim. Acta 1986, 45(9), 1173-1179”) ; 還有其他呼吸神經 (Respiratory Tract) 感染劑(請參照 A. Jankowski, B. Nienartowicz, B. Polanska 與 A. Lewandowicz-Uszynska 等人之論文 “Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz) 1993, 41(1), 95-97”) 。

而目前也已經很清楚了解腐植物質抑制某些病毒的細胞病理學(cytopathicity)上的反應機制。一般認為物質係藉由吸附在病毒囊泡蛋白質上，以避免病毒粒子吸附在細胞表面上，來防止病毒的取代反應(HIV 的 gp120SU)。請參照 K. D. Thiel, R. Klocking, H. Schweizer 與 M. Sprossig 等

人之論文 “Zentralbl. Bakteriolog. [Orig. A] 1977, 239(3), 304-321” ; D. Schols, P. Wutzler, R. Klocking, B. Helbig 與 E. De Clercq 等人之論文 “J. Acquir. Immune Def. Syndr. 1991, 4(7), 677-685” ; anon 之論文 “Fortschr. Med. 1995, 113(7), 10” ; J. Schneider, R. Weis, C. Manner, B. Kary, A. Werner, B. J. Seubert 與 U. N. Riede 等人之論文 “Virology 1996, 218(2), 389-395” 。藉由化學試劑鍵結至病原體的細胞外遮斷法 (Interception) , 也是已知的免疫系統防衛法 (請參照 D. M. Shankel, S. Kuo, C. Haines 與 L. A. Mitscher 等人之論文 “Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms III” ; G. Bronzetti, H. Hayatsu, S. De Flora, M. D. Waters 與 D. M. Shankel (Eds.) 等人之論文 “New York: Plenum, 1993, 65-74”) 。這些物質就是所謂的 “Despathogens” , 請參照 T. Kada 與 K. Shimoi 等人有關 “Desmutagens” 之論文 “Bioessays 1987, 7, 113-116”

目前也已經有文獻指出, 在攝氏 120 度中熱處理腐植酸並不會改變腐植酸對誘變劑 (Mutagens) 的抑制效果。請參照 T. Sato, Y. Ose 與 H. Nagase 等人之論文 “Mutat. Res. 1986, 162(2), 173-178 ; T. Sato, Y. Ose, H. Nagase 與 K. Hayase 等人之論文 “Sci. Total Environ. 1987, 62(4), 305-310” 。換句話說, 腐植酸可藉由自動滲透 (Autocleaving) 來殺菌 (Sterilized) 。

曾有文獻直接對酵素與非酵素合成的腐植酸做比較。

結果對泡疹第 I 型與第 II 型而言，非酵素合成的腐植酸效能約十倍大於酵素合成的腐植酸。請參照 K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig, R. Klocking, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1984, 39(11), 781-782”。

植入的牛鈣氫氧磷灰石 (Bovine Calcium Hydroxyapatite)，可具有骨導電性 (Osteoconductive)。並且在器官移植時，可用來作為新生成骨頭組織的沉積指標。然而，仍然有抗體存在，所以再吸附的速度很慢。若同時注入牛氫氧磷灰石與合成腐植酸，則可以刺激再吸附的過程。

藉由 X-射線繞射 (Diffraction) 分析可得知膠原組織 (Collagen Fibers) 與腐植物質之間具有強大的共價鍵結，例如氫鍵與交鍵鍵結。請參照 U. N. Riede, I. Jonas, B. Kirm, U. H. Usener, W. Kreutz 與 W. Schlickewey 等人之論文 “Arch. Orthop. Trauma Surg. 1992, 111(5), 259-264”。鍵的強度約可增加百分之七十五。

不論是天然或合成的腐植酸都會刺激人體中粒細胞 (Granulocytes) 的吞噬與殺菌活性，其中劑量範圍約為每天 100 至 300 毫克，而測試的時間約為 14 天。請參照 U. N. Riede, G. Zeck-Kapp, N. Freudenberg, H. U. Keller 與 B. Seubert 等人之論文 “Virchows Arch. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. 1991, 60(1), 27-34”；M. Kowalska, A. Denys 與 J. Bialek 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 393-395”。另一項有趣的發現是當劑量為每天 600 毫克時

只會短暫且微量的增加粒細胞吞噬與殺菌效果。

目前已有文獻討論天然與合成腐植酸對止血性(Haemostasis)的影響。請參照 H. P. Klocking 之論文 “Arch. Toxicol. Suppl. 1991, 14, 166-169 ; W. Buczko, B. Malinowska, M. H. Pietraszek, D. Pawlak 與 E. Chabielska 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1994, 50(6), 507-511”。其指出當腐植酸的劑量範圍約為 100-300 毫克/公斤體重時，對止血時間、凝結(Clotting)時間、凝血酶(Thrombin)時間、凝血素(Prothrombin)時間、Kaolin-kephalin 時間、真球蛋白溶解(Euglobulin Lysis)時間、纖維蛋白原(Fibrinogen)、血小板(Platelet)數量或 ADP-誘導血小板聚合等均不會產生影響。

多種的合成腐植酸可強力抑制兔子網狀細胞中純化的脂質加氧酸(lipoxygenase)的活性。然而，羊囊腺(Vesicular Gland)中的前列腺素 H 合成體(prostaglandin H synthase)卻只有很弱的抑制性。請參照 C. Schewe, R. Klocking, B. Helbig 與 T. Schewe 等人之文獻 “Biomed. Biochim. Acta 1991, 50(3), 299-305”。而較有效的腐植酸係由咖啡酸、2,5-二氫氧基甲苯(2,5-dihydroxytoluene)與 3,4-二氫氧基甲苯(3,4-dihydroxytoluene)衍生而來。

目前也有利用切除老鼠三分之二的肝來測試腐植酸對肝組織再生反應的影響。其結果顯示，天然的腐植酸具有雙重的效果。首先，每天劑量為 20 毫克/每公斤體重的腐植酸的短期應用為抑制二氨基戊酸去碳酸酶(Ornithine

Decarboxylase)的活性，以及造成亞精胺(spermidine)的形成量與 DNA 與 RNA 的減少，整體而言會減少肝的癒合。相對的，就長時間的應用而言，腐植酸會刺激抑制二氨基戊酸去碳酸酶，而增加亞精胺與組胺以及 RNA 與 DNA 的量，並且增加肝的總重量。其原因在於，腐植酸會抑制聚胺的生物合成。請參照 C. Maslinski, W. A. Fogel 與 W. Andrzejewski 等人的論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 413-416”。

從泥碳塊中萃取而得的灰黃酸(Fulvic acid)與腐植酸一樣，當濃度為 40-360 毫克/升時，都會刺激老鼠肝中粒線體(Mitochondria)的呼吸作用。當腐植物質的濃度為 40-400 毫克/升時，特別是當接觸的時間超過一個小時之後，也會增加 vitro 中粒線體的氧化性磷酸化的效率。請參照 S. A. Visser 之論文 “Sci. Total Environ. 1987, 62(4), 347-354”。

天然的、合成的與購買的腐植酸都具有抑制人體中胞質素(Plasmin)活性的能力。請參照 F. J. Lu 與 Y. S. Lee 等人之論文 “Sci. Total Environ. 1992, 114(4), 135-139”。因此，當濃度均為 20 毫克/毫升時，其殘餘的胞質素活性分別為 70、93 與 40 百分比。目前也發現由咖啡酸與 3,4-二氫氧基苯基醋酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid)而獲得的合成腐植酸，同樣具有可提昇豬耳血管中纖維蛋白溶酶原(plasminogen)活化劑的活化能力。請參照 H. P. Klocking, R. Klocking 與 B. Helbig 之論文 “Farmakol. Toksikol, 1984, 47(1), 93-95”。

目前已知從泥碳塊而來的天然腐植酸，可藉由 α 胰凝乳蛋白酶與枯草菌素(subtilisin)來抑制 N-醋酸-L-酪氨酸乙基酯(N-acetyl-L-tyrosine ethyl ester)與 N-苄基-L-白氨酸甲基酯(N-benzoyl-L-leucine methyl ester)的水解。請參照 Sh. Zh. Zhorobekova 與 K. A. Kydralieva 等人之論文 “Biol. Nauki 1991, 10, 151-154”。

當混血鼠暴露在致死劑量的 ^{60}Co 中時，腐植酸鈉也可用來延長其壽命。請參照 G. G. Pukhova, N. A. Druzhina, L. M. Stepchenko 與 E. E. Chebotarev 等人之論文 “Radiobiologiya 1987, 27(5), 650-653”。

目前已知，天然產生的腐植酸會刺激原漿移動(Cytokines)的生產，例如 γ 干擾素(Interferon-Gamma)、 α 干擾素、壞死瘤 α 因子(Tumor Necrosis Factor-Alpha)(請參照 A. D. Inglot, J. Zielinksa-Jencylik 與 E. Piasecki 等人之論文 “Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz) 1993,41(1), 73-80”)以及 β (Beta)干擾素(請參照 Z. Blach-Olszewska, E. Zaczynksa, E. Broniarek 與 A. D. Inglot 等人之論文 “Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 1993, 41(1), 81-85”)。

根據病理組織學與超顯微結構的研究，顯示天然產生的腐植酸會以型態上的方式來改變胸腺活性刺激上的特徵。請參照 J. A. Madej, J. Kuryszko 與 T. Garbulinski “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 397-404”。

目前已知人體臍帶血管內皮狀胞(Umbilical Vein Endothelial Cell)與天然或合成的腐植酸其中之一結合，會

導致組織表面因子活性在已增益的胞表面的顯現。同時，也會改變細胞內的雙價鈣離子的濃度。請參照 H. L. Yang, F. J. Lu, S. L. Wung 與 H. C. Chiu 等人之論文 “Thromb. Haemost. 1994, 71(3), 325-330”。

而老鼠若預先服用天然腐植酸，也可以大量避免胃部黏液數量的減少，其中此減少係由乙醇所誘導的。腐植酸也會加速胃與十二指腸潰瘍的癒合，其中此潰瘍係由實驗所誘導的。請參照 T. Brzozowski, A. Dembinski 與 S. Konturek “Acta Pol. Pharm. 1994, 51(1)103-107”。

如 M. Kuhnert, V. Fuchs, H. Knauf 與 U. Knoll 等人之論文 “Arch. Exp. Veterinarmed. 1985, 39(3), 344-349” 與 M. Kuhnert, V. Fuchs 與 S. Golb 等人之論文 “Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1989, 96(1), 3-10” 所述，腐質酸也可以應用在動物的儀器醫療上。例如可使用泥碳粉來避免豬隻口蹄疫之傳染，請參考 H. Schultz 等人之論文 “Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1962, 69, 613; 1965, 72(13), 294-297”。

J. Hampl, I. Herzig 與 J. Vlcek 等人之論文 “Vet. Med. (Praha), 1994, 39(6), 305-313” 也已經研究了腐質酸鈉鹽對雞的藥物動力學。其方法係將沒有或者有裝入膠囊之脂質體 (liposome-encapsulated) 的腐質酸鈉注入雞的心室內、口腔內或皮下，藉以獲得許多藥物動力學上的參數。不管注入哪個部位，有裝入膠囊之脂質體的腐質酸鈉鹽清潔血液的效果都比沒有裝入膠囊之脂質體的腐質酸鈉鹽還要好。此外，血管外注射比心室內注射的半生期 (Half-Life) 更長。

最大的藥物濃度量顯示腐質酸鈉鹽從注射位置滲透進入血管中的速度相當緩慢。腐質酸鈉鹽在生物上的可利用性，則係依據用藥的方法與劑量形式。對沒有裝入膠囊之脂質體的腐質酸鈉鹽而言，除了心室內注射之外，皮下注射具有最大的生物可利用性。而合成的腐質酸則會快速的滲透過真皮(Dermis)，其濃度約為百分之一的水/油乳液中，並且會在角質(Horny)層中形成儲藏液(Reservoir)。請參照 W. Wohlrab, B. Helbig, R. Klocking 與 M. Sprossing 等人之論文 “Pharmazie 1984, 39(8), 562-564”。並且當使用了三十分鐘之後，會得到總量百分之一至三的濃度，之後百分比就不會有變化。

天然的腐質酸的毒性很低(請參照 K. D. Thiel, B. Helbig, R. Klocking, P. Wutzler, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1981, 36(1), 50-53”; U. N. Riede, I. Jonas, B. Kim, U. H. Usener, W. Kreutz 與 W. Schlickewey 等人之論文 “Arch. Orthop. Trauma Surg. 1992, 111(5), 259-264” ; H. Czyzewska-Szafran, Z. Jastrzebski, D. Soltysiak-Pawluczuk, M. Wutkiewicz, A. Jedrych 與 M. Remiszewska 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 373-377” ; H. L. Yang, F. J. Lu, S. L. Wung 與 H. C. Chiu 等人之論文 “Thromb. Haemost. 1994, 71(3), 325-330”)。抗濾過性病毒物質，包括腐質酸，的細胞毒素效應，通常係藉由生物(細胞型態的生存能力及變化)與生化(^{51}Cr 的釋放能力)等測試方法來測試的，請參照 K. D. Thiel, U.

Eichhorn, H. Schweizer 與 R. Klocking 等人之論文 “Arch. Toxicol. Suppl. 1980, 4, 428-430”。天然腐質酸對人體末梢血液白血球(Peripheral Blood Leukocytes:PBL)之細胞毒素(CD₅₀)約為 1-9 毫克/毫升。此外 J. Schneider, R. Weis, C. Manner, B. Kary, A. Werner, B. J. Seubert 與 U. N. Riede 等人之論文 “Virology 1996, 218(2), 389-395”中也指出由對苯二酚製備而得的合成腐質酸對 MT-2 細胞的細胞毒素約為 600 毫克/毫升。目前已知從天然土壤中分離而得的腐質酸所製備的藥物不是具有致癌性(敘利亞鼠胚胎細胞轉化(Transformation)試驗，請參照 J. Kozirowska 與 E. Anuszevska 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1994, 51(1), 101-102”)就是具有突變性(mutagenic)(請參照 T. Sato, Y. Ose 與 H. Hagase 等人之論文 “Mutat. Res. 1986,162(2), 173-178”；V. M. Sui, A. I. Kiung 與 T. I. Veidebaum 等人之論文 “Vopr. Kurortol. Fiozioter. Lech. Fiz. Kult. 1986,2(3-4), 34-37”；J. Kozirowska, B. Chlopkiewicz 與 E. Anuszevska 等人之論文 Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 379-382”)。當腐質酸製備的日常劑量為 5-50 毫克/公斤體重時，則不會產生胎兒期的效應(Prenatal)(S. Golbs, V. Fuchs, M. Kuhnert 與 C. polo 之論文 “Arch. Exp. Veterinarmed. 1982, 36(2), 179-185”)與胚胎毒素的效應以及畸形的效應(請參照 T. Juskiewicz, M. Minta, B. Wlodarczyk, B. Biernacki 與 J. Zmudzki 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5),383-388”)。傳統上的製備則可具

有更加的容忍度(Tolerate) (V. V. Soldatov 與 M. N. Cherepanova 之論文 “Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1970, 35(3), 256-259” ; H. Czyzewska-Szafran, Z. Jastrzebski, D. Soltysiak-Pawluczuk, M. Wutkiewicz, A. Jedrych 與 M. Remiszewska 等人之論文 “Acta Pol. Pharm. 1993, 50(4-5), 373-377”)，尤其是當腐質酸係以水溶液型態注入真皮中時，其中量約為 10 %重量/體積(K. Wiegleb, N. Lange 與 M. Kuhnert 之論文 “Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1993, 100(10), 412-416”)。

包括腐質酸等土壤萃取物，都十分複雜的有機或無機聚合物，其組成會依據土壤的來源與萃取的方法與後續的處理而有很大的改變(請參照 N. Senesi, Y. Chen 與 M. Schnitzer 等人之論文 “Soil Biol. Biochem. 1997, 9, 397-403”)。

土壤萃取物，包括腐質酸，的化學分類方法，包括毛细電泳法(Capillary Electrophoresis)(請參考 S. Pompe, K. Heise 與 H. Nitsche 之論文 “J. Chromatogr. A, 1996, A723(1), 215-218”)、超高速離心法(請參考 R. S. Cameron, B. K. Thornton, R. S. Sweift 與 A. M. Posner 等人之論文 “J. Soil. Sci. 1972, 23(4), 394-408”) ; A. E. Wilkinson, J. J. Higgs 與 M. N. Jones 等人之論文 “Biochem. Soc. Trans. 1991, 19(4), 414S”)、電子順磁式共振(Electron Paramagnetic Resonance)與紅外線光譜(請參照 G. Tollin 與 C. Steelink 之論文 “Biochim. Biophys. Acta, 1966, 112(2), 377-

379”)，以及不同的溶劑與分離法(R. S. Cameron, B. K. Thornton, R. S. Swift 與 A. M. Posner 等人之論文 “J. Soil Sci. 1972, 23(4), 393-408; C. E. Clapp, M. H. Hayes 與 R. S. Swift 等人之論文 “Agricultural Reseach Service Report Number 0000042025”; M. H. Hayes, R. L. Malcolm 與 C. E. Clapp 等人之論文 “Agricultural Research Service Report Number 0000042035”; I. Csiky, G. Marko-Varga 與 J. A. Jonsson 等人之論文 “Anal Chim. Acta 1985, 178, 307-312; J. A. Amador, P. J. Milne, C. A. Moore 與 R. G. Zika 等人之論文 “Mar. Chem. 1990, 29, 1-17)、氣相層析法(Gas Chromatography)(請參照 I. Arsenie, H. Boren 與 B. Allard 之論文 “Sci. Total Environ. 1992, 116(3), 213-220)、氣相層析質譜(請參照 H. R. Schulten 與 M. Schnitzer 之論文 “Soil Sci. 1992, 153(3), 205-224”; G. Chiavari, G. Toris, D. Fabbri 與 G. C. Galletti “Analyst(London) 1994, 119(6), 1141-1150)、膠透析 (Gel-Permeation) 層析法 (B. Kosinkiewicz 之論文 “Acta Microbiol. Pol. 1977, 26(4); 387-392”; S. Mori, M. Hiraide 與 A. Mizuike 之論文 “Anal. Chim. Acta 1987, 193, 231-238”)、高效能液相層析(High-Performance Liquid Chromatography)(請參照 M. A. Curtis, A. F. Witt, S. B. Schram 與 L. B. Rogers 之論文 “Anal. Chem. 1981, 53, 1195-1199”; K. Ravichandran, J. J. Lewis, I. H. Yin, M. Koenigbauer, C. R. Powley, P. Shah 與 L. B. Rogers 之論文 “J. Chromatogr. 1988, 439, 213-226”; J. Knuutinen, L.

Virkki, P. Mannila, P. Mikkelsen, J. Paasivirta 與 S. Herve 之論文 “Wat. Res. 1988, 22(8), 985-990 ; M. Susic 與 K. G. Boto 之論文 “J. Chromatogr. 1989, 482(1), 175-187”)、質譜(請參照 H. R. Schulten, G. Abbt-Braun 與 F. H. Frimmel 之論文 “Environ. Sci. Technol. 1987, 21(4), 349-357” ; C. Sorge, R. Mueller, P. Leinweber 與 H. R. Schulten 之論文 “Fresenius’ J. Anal. Chem. 1993, 346(6-9), 697-703 ; M. Remmler, A. Georgi 與 F. D. Kopinke 之論文 “Eur. Mass Spectrom. 1995, 1(4), 403-407”)、核磁共振法(F. J. Vila, H. Lentz 與 H. D. Ludemann 之論文 “Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 72(3), 1063-1070” ; G. Almendros, R. Frund, F. J. Gonzalez-Vila, K. M. Haider, Haider, H. Knicker 與 H. D. Ludemann 之論文 “FEBS Lett. 1991, 282(1), 119-121”)與聚丙稀胺酯(Polyacrylamide)膠電泳法(請參考 R. Klocking 之論文 “J. Chromatogr. 1973, 78, 409-416 ; L. P. Glazkova, V. S. Ulashchik 與 F. A. Puntus 之論文 “Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 1984, 2(2), 21-24”)。

目前已經有許多研究，藉由減少的衰變性來探討土壤萃取物結構之特性，例如腐質酸。請參照 L. B. Sonnenberg 於 1989 年編號為 9007318 之北羅來納博士論文。R. L. Wershaw 之論文“Environ. Health Prespect. 1989, 83(11), 191-203”則提出了腐質酸結構在膜組織物化性質上的模型。R. R. Engebretson 與 R. von Wandruszka 則提出了腐質酸溶解之後，其微組織的二級結構，也就是說，這些大分

子在溶液中的三維排列狀態。這些分子被認為是樹枝狀的，亦即為分叉狀結構，有點類似從車輪中央散射出來一般。並且具有大量的碳酸基與氫氧基等尾端官能基(請參照 t. h. Mourey, S. R. Turner, M. Rubinstein, J. M. J. Frechet, C. J. Hawker 與 K. L. Wooley 等人之論文 “Macromolecules 1992, 25, 2401-2406”。腐質酸集合體的直徑約為 700-1700Å。較大的集合體具有一斷裂(Fractal)尺寸約為 2.3(請參考 R. Osterberg 與 K. Mortensen 之論文 “Radiat. Environ. Biophys. 1994, 33(3), 269-276”)。

因為腐植物質無法獲得良好的化學定義，因此要製備出一種合成腐質酸，並使其物化性質類似天然腐質酸是相當困難的(請參照 K. Murray 與 P. W. Linder 在 “J. Soil Sci. 1983, 34, 511-523”所指出者)。然而，此處有許多值得注意的進展。簡而言之，目前有三種方法。這三種方法都是以分子量類似於氫氧基苯甲酸且定義清楚的分子為基礎，並且使其變成大分子的聚合物。這些方法依據其起源因素，可分為由細菌、化學或酵素引起的。

有許多文獻研究由細菌導引的腐值酸，例如 M. Robert-Gero, C. Hardisson, L. Le Borgne 與 G. Pignaud 之論文 “Ann. Inst. Pasteur(Paris) 1966, 111(6), 750-767”以及 M. Robert-Gero, C. Hardisson, L. Le Borgne 與 G. Vidal 等人之論文 “Ann. Inst. Pasteur(Paris) 1967, 113(6), 903-909”。

而首先研究化學合成腐值酸的則是 R. Klocking, B.

Helbig 與相關人員。請參照 R. Klocking, B. Helbig 與 P. Drabke 等人之論文 “Pharmazie 1977,32, 297”; R. Klocking, B. Helbig, K. D. Thiel, T. Blumohr, P. Wutzler, M. Sprossig 與 F. Schiller 之論文 “Pharmazie 1979,34(5-6), 293-294” ; R. Mentel, B. Helbig, R. Klocking, L. Dohner 與 M. Sprossig 之論文 “Biomed. Biochim. Acta 1983, 42(10), 1353-1356” ; H. P. Klocking, R. Klocking 與 B. Helbig 等人之論文 “Farmakol. Toksikol. 1984, 47(1), 93-95”; K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig, R. Klocking, M. Sprossig 與 H. Schweizer 等人之論文 “Pharmazie 1984, 39(11), 781-782” ; J. Hils, A. May, M. Sperber, R. Klockinmg, B. Helbig 與 M. Sprossig 等人之論文 “Biomed. Biochim. Acta 1986, 45(9), 1173-1179” ; B. Helbig, A. Sauerbrei, R. Klocking, P. Wutzler, N. Wicht, U. Wiedemann 與 G. Herrmann 等人之論文 “J. Med. Virol. 1987, 23(3), 303-309”; K. I. Hanninen, R. Klocking 與 B. Helbig 等人之論文 “Sci. Total Environ. 19987, 62, 201-210” ; R. Klocking 與 B. Helbig 之論文 “in Humic Substances in the Aquatic and Terrestrial Environment; New York: Springer-Verlag, 1989; 407-412” ; C. Schewe, R. klocking, B. Helbig 與 T. Schewe 等人之論文 “Biomed. Biochim. Acta 1991, 50(3), 299-305”; D. Schols, P. Wutzler, R. Klocking, B. Helbig 與 E. De Clercq 之論文 “J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1991, 4(7), 677-685”。通常，10 毫莫耳的起始物小分子，如酚化合物，可溶解於蒸餾水

中，可藉由氫氧化鈉(NaOH)水溶液將其 pH 值調整為 8.5，接著加入 2-5 毫莫耳的過碘酸鈉(NaIO₄)。接著在 50°C 中加熱 30 分鐘，然後靜置過夜。使用硝酸鉛[Pb(NO₃)₂]溶液以沉澱法分離出類似腐植酸的產物。然後使用氫氧化鈉水溶液(pH8.5)使沉澱物溶解，並且與 8-氫氧基奎琳(8-hydroxyquinoline)一起在 100°C 中加熱約 30 分鐘。所獲得的沉澱物為鉛鉗合物(Chelate)，並且可用過濾法移除。接著，使用三氯化碳蒸餾出殘餘的 8-氫氧基奎琳。然後加入醋酸、醋酸乙酯與乙醇等溶液的不同組合溶液，藉以獲得所要的聚合物質。其中，所使用的起始物質包括金精，4-[bis(p-hydroxyphenyl)methylene]-2,5-cyclohexadie-1-one, (Aurin)；金精三有機酸，4-[bis(3-carboxy-4-hydroxyphenyl)methylene]-2-carboxy-2,5-cyclohexandie-1-one (Aurintricarboxylic Acid)；咖啡酸，3-(3,4-dihydroxyphenyl)propenic acid (Caffeic Acid)；1,2-二氫氧基苯，1,2-dihydroxybenzene(Catechol)；1,3,4,5-四氫氧基環己有機酸，1,3,4,5-tetrahydroxycyclohexanecarboxylic acid；綠原酸，3-(3,4-dihydroxyphenyl)propenoate (Chlorogenic Acid)；3,4-二氫氧基苯基醋酸，3,4-dihydroxyphenylacetic Acid (Homoprotocatechuic Acid)；副腎素，1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(N-methylamino)ethanol (Epinephrine)；阿魏酸，3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenoic acid (Ferulic Acid)；末食子酸，3,4,5-trihydroxybenzoic acid (Gallic Acid)；龍膽酸，2,5-

dihydroxybenzoic acid (Gentisic Acid) ; 尿黑酸 , 2,5-dihydroxyphenylacetic acid (Homogentisic Acid) ; 氫氧基咖啡酸 , 3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionic acid (Hydrocaffeic Acid) ; 1,4-二氫氧基苯 , 1,4-dihydroxybenzene (hydroquinone) ; 2,3-二氫氧基甲苯 , 2,3-dihydroxytoluene (3-methylcatechol) ; 3,4-二氫氧基甲苯 , 3,4-dihydroxytoluene (4-methylcatechol) ; 2,5-二氫氧基甲苯 , 2,5-dihydroxytoluene (2-methylhydroquinone) ; 4,4'-(2,3-二甲基四甲烯)-二-(1,2-二氫氧基苯) , 4,4'-(2,3-dimethyltetramethylene)-di-(1,2-dihydroxybenzene) (Nordihydroquaiaretic Acid) ; 正腎上腺素 , 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-aminoethanol (Norepinephrine) ; 3,4-二氫氧基苯甲酸 , 3,4-dihydroxybenzoic acid (Protocatechuic Acid) ; 五倍子酚 , 1,2,3-trihydroxybenzene (Pyrogallol) ; 間-苯二酚 , 1,3-dihydroxybenzene (Resorcinol) 以及香草酸 , 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid (Vanillic Acid) 。其他腐質酸類物質的化學合成的研究者 , 包括 De Clercq 及其同事 , 他們研究金精三有機酸及其衍生物、以及相關的化合物 , 請參照 M. Cushman, P. Wang, S. H. Chang, C. Wild, E. De Clercq, D. Schols, M. E. Goldman 與 J. A. Bowen 之論文 “J. Med. Chem. 1991, 34(1), 329-337” , 以及 M. Cushman, S. Kanamathareddy, E. De Clercq, D. Schols, M. E. Goldman 與 J. A. Bowen 之論文 “J. Med. Chem. 1991, 34(1), 337-342” 。其他相關的研究 , 則請參照 M. Robert-Gero, C.

Hardisson, L. Le Borgne 與 G. Vidal 之論文 “Ann. Inst. Pasteur (Paris) 1967, 113(6), 903-909” ; M. Jakubiec, E. Mischak 與 J. Szczerkowska 之論文 “Acta Microbiol. Pol. [B] 1971, 3(1), 63-66” ; R. Ansorg 與 W. Rochus 之論文 “Arzneimittelforschung 1978, 28(12), 2195-2198” ; J. Pommery, M. Imbenotte, A. F. Urien, D. Marzin 與 F. Erb 之論文 “Mutat. Res. 1989, 223(2), 183-189” ; F. J. Lu 與 Y. S. Lee 之論文 “Sci. Total Environ. 1992, 114, 135-139” ; K. Wiegleb, N. Lange 與 M. Kuhnert 之論文 “DTW Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1993, 100(10), 412-416” ; H. L. Yang, F. J. Lu, S. L. Wung 與 H. C. Chiu 之論文 “Thromb. Haemost. 1994, 71(3), 325-330” ; W. Seffner, F. Schiller, R. Heinze 與 R. Breng 之論文 “Exp. Toxicol. Pathol. 1995, 47(1), 63-70” ; 以及 J. Schneider, R. Weis, C. Manner, B. Kary, A. Werner, B. J. Seubert 與 U. N. Riede 等人之論文 “Virology 1996, 218(2), 389-395” 。

酵素催化合成的腐質酸可追溯至 1961 年，請參照 R. E. Hampton 與 R. W. Fulton 之論文 “Virology 1961, 13, 44-52”(同樣可參照 R. E. Hampton 之論文 “Phytopathology 1970, 60, 1677-1681”)。這些人發現酵素氧化的酚，可使得植物病理學(例如與植物相關的)上的病毒不具有活性。傳統上，鄰二酚(o-diphenol)氧化酵素可用來酵素催化合成腐質類物質。請參照 anon “Zentralbl. Bakteriologie. [Orig. A] 1976, 234(2), 159-169” ; R. Klocking, B. Helbig 與 P. Drabke

之論文 “Pharmazie 1977, 32(5), 297” ; K. D. Thiel, B. Helbig, R. Klocking, P. Wutzler, M. Sprossig 與 H. Schweizer 之論文 “Pharmazie 1981, 36(1), 50-53” K. D. Thiel, B. Helbig, M. Sprossig, R. Klocking 與 P. Wutzler 之論文 “Acta Virol. 1983, 27(3), 200-208” ; K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig, R. Klocking, M. Sprossig 與 H. Schweizer 之論文 “Pharmazie 1984, 39(11), 781-782” ; 以及 G. Sydow, V. Wunderlich, R. Klocking 與 B. Helbig 之論文 “Pharmazie 1986, 41(12), 865-868” 。

根據從咖啡酸與氫氧基咖啡酸酵素合成與非酵素合成的腐質酸的直接比較，顯示出這兩種方法所得之產物，對於抑制泡疹(Hominis)第 I 型與第 II 型具有不同的效力。請參照 K. D. Thiel, P. Wutzler, B. Helbig, R. Klocking, M. Sprossig 與 H. Schweizer 之論文 “Pharmazie 1984, 39(11), 781-782” 。

德國專利 DE 33830333 C1(3/15/1990)(Wagner)揭露出一種藥物組成，包括部分的腐質酸，用以局部處理泡疹病毒引起的疹囊。在此專利中，並未揭露出製備的方法。

美國專利 US 4,999,202(3/12/1991)(Cronje 等人)揭露出一種具有殺菌性或抑制細菌性的組成，其包括氧化煤炭衍生的腐質酸或鹽類或其衍生物等具有活性的組成以及適合的載體。較佳的活性衍生物為煤炭衍生腐質酸的鹼金屬鹽類，而較佳的載體為水。此製備方法包括使用鹽酸，將 pH 值調整至 2 藉以酸化之後，利用沉澱法回收腐質酸。

歐洲專利 053740A1(4/21/1993)(Riede 等人)揭露出使用天然或合成的、改質或未改質的氮或鹼金屬腐質鹽類對抗病毒，特別是對抗(Retroviruses)，例如 HIV。Reide 等人揭露出一種腐質鹽類，其具有很強的毒性，但是不是突變也不是畸形。Riede 等人也揭露出製備此種腐質鹽類的方法，包括需要 10 至 15 天的時間，在溫度低於 40°C 的環境下，藉以完全氧化起始物。在合成步驟中，溶液的 pH 值約為 4-5，接著進行習知的純化步驟，例如使用製備層析、超濾器、離心法或電滲析法(Electrodialysis)。在合成前後，都不會用到無機鹽類或氧化劑或起始物質。

美國專利 US 08/310,675 號(9/22/1994 申請)與世界性專利 95/08335 號(3/30/1995 出版)(Zanetti)，都揭露出一種抑制人類免疫缺陷病毒的方法，此病毒會侵害白血球、末梢血管單核細胞與淋巴球(Lymphocytes)。此方法包括使用一種抗免疫缺陷病毒的物質，且係一種天然的、可由購買到的腐質酸所製備的物質。其中，也揭露出合成腐質酸的方法。此合成方法不使用無機鹽類或過碘酸鈉來氧化起始物質。此合成法使用 6M 的鹽酸溶液，藉以使得 pH 值少於 1。接著將此溶液靜置過夜。然後，使用 1M 的鹽酸溶液將所合成的沉澱物清洗數次。最後，將沉澱物沉澱物冷凍乾燥。

當酚基聚合物，例如腐植酸，暴露在上述條件中時，如同 Cronje'202 一般，則會產生氯化。換句話說，酚基聚合物的苯環上，可能加上一個或數個氯原子。請參照 R. B.

Wagner 與 H. D. Zook 之論文 “Synthetic Organic Chemistry, New York: J. Wiley&sons, March 1963, 88-147”。其他改變在鹽酸的存在下也可能發生，例如腐質酸產物的選擇性鄰位去甲基化(O-demethylation)。請參照 M. Fieser 與 L. F. Fieser 之論文 “Reagents For Organic Synthesis, New York, Wiley-Interscience, Vol 4, 1974, 250”。目前已知腐質酸的水溶液氯化係起因於一種化合物的生成，此化合物在安氏(Ames)/沙門氏桿菌(Salmonella)板分析下具有直接引起突變的活性。未氯化的腐質酸則不具有突變性。請參照 J. R. Meier, R. D. Lingg, R. J. Bull 之論文 “Mutat. Res, 1983, 118(1-2), 25-41”。也有文獻在研究冷凍乾燥、氯化腐質酸，此腐質酸具有非揮發性、直接作用的誘變劑、或者以及烷化試劑。請參照 S. C. Agarwal, J. Neton 之論文 “Sci. Total Environ., 1989, 79(1), 69-83”。氯化與非氯化的腐質酸也曾被使用在公鼠上，藉以進行一個約 90 天的毒性研究。當氯化腐質酸的量為 1.0g/l 時，則血尿(Hematuria)的發生率會增加，請參照 L. W. Condie, R. D. Laurie, J. P. Bercz 之論文 “J. Toxicol. Environ. Health, 1985, 15(2), 305-314”。因此，應避免使用會產生氯化腐質酸的合成方法。

本發明另一個相關領域是有關血液組成，以及處理血液組成以降低病毒與細菌活性。人體中的血液組成，包括維持健康所需要的血小板。病毒的安全性決定於捐贈者的選擇以及篩選。目前已經證實藉由血液篩檢，無法完全確保不會有病毒污染。可能因為粗心的緣故，而導致例如 HIV-

人體免疫缺乏病毒、肝炎病毒(包括 A、B 與 C 型肝炎病毒)、以及其他病毒的物染。

一種溶劑/清潔劑(SD)技術，可用以處理血液組成，包括血小板，但是這種技術主要應用於油脂囊病毒，而對於非囊性的病毒，例如 A 型肝炎、小去氧核糖核酸病毒(Parvovirus)B19 型與含核醣核酸之濾過性病毒(Picornavirous)，則不具有活性。請參照 P. M. Mannucci 等人之論文 “Ann. Intern. Med., 1994, 120(1), 1-7”，以及 L. Gurtler 之論文 “Infusionsther. Transfusionsmed., 1994, 21(增版 1), 77-79”。此外，在 SD 方法中必須將清潔劑從血液中分離出來，例如在不溶的 C18 樹脂上使用黃豆油或蔥麻油以及層析法，將其萃取出來。請參照 B. Horowitz 等人之論文 “Blood, 1992, 79(3), 826-831”，以及 Y. Piquet 等人之論文 “Vox Sang., 1992, 63(4), 251-256”。

目前也有一種低溫殺菌(Pasteurization)製程，用以處理血液產物。此製程包括在 60°C 的環境中加熱處理穩定的蛋白質溶液，約加熱 10 小時。然而，在 10 個小時後仍然會有殘留的 A 型肝炎病毒。請參照 J. Hilfenhaus 與 T. Nowak 之論文 “Vox Sang., 1994, 67(增版 1), 62-66”。SD 製程與低溫殺菌製程一樣，都無法消除對熱與有機溶劑具有抵抗力的病毒的活性，尤其是人體小去氧核糖核酸病毒 B19 型與 A 型肝炎病毒。請參照 H. Schwinn 等人之論文 “Arzneimittelforschung, 1994, 44(2), 188-191”。

最後一種過加熱處理(100°C，30 分鐘)的製程，已發展

成額外的病毒去活化步驟，用以改善血漿衍生因子 VIII(FVIII)的安全性，其中此血漿衍生因子包括已經經過 SD 處理。這種過加熱處理之功效則已經被證實了，包括使得兩種非油脂囊病毒[A 型肝炎病毒與脊髓灰質炎病毒 (Poliovirus 1)]的活性。然而，在過加熱處理步驟中，會失去約 15%的 FVIII 的初期活性，測量的方法包括利用凝結 (Clotting)與發色(Chromogenic)分析。請參照 S. Arrighi 等人之論文 “Thromb. Haemost., 1995, 74(3), 863-873”。

一種處理人體血液產物的方法，包括使用短波長的紫外光(UVC)藉以去除病毒的活性，並且藉由抑制反應性氧物質來增加其對蛋白質的相容性。然而，血液蛋白質的回復率只有約 75%，請參照 S. Chin 等人之論文 “Blood, 1995, 86(11), 4331-4336”。例外，也有文獻指出紫外光不適用於細胞血液產物，請參照 C. M. Allen 之論文 “Photochem. Photobiol., 1995, 62(1), 184-189”。

綜上所言，目前仍急需一種安全、有效且簡單的方法來處理所有的人體血液產物，此方法可以在不減少血液產物或其活性的情況下，消除油脂囊與非囊病毒的活性。

目前也有文獻提出了，從天然土壤萃取或衍生出的腐質酸，其生化活性與毒性和物理化學性質的多樣性。導致這些多樣性與差異性的原因有下列幾個，例如土壤來源、萃取或者/以及分離的方法，還有當萃取物從原始土壤中分離出時，用來處理的技術也有關係。而土壤萃取物再生性不佳的結果則是較低的商業價值。此外，這些物質也被

認為不適合被用作藥物。而且，即使有了為數不少的實驗室製程可用來分離、合成或者以及製備腐質酸或類似物質，現在仍沒有論文提出一種製備與分離腐質酸的方法可適用於工業界上，藉以提出經濟上可接受的產率，以及從藥物安全性與效率的觀點來看，較合理的製造流程。目前已知的方法都是使用毒性沉澱法(硝酸鉛沉澱)，接著使用複雜的分離流程、生成誘變劑化合物的鹽酸沉澱法或者是長時間的合成步驟，例如十天。而解決的方法是想出一種簡單的合成製程，可用以生產廉價且安全的物質，其物理化學上的性質具有再生性，並且類似類似傳統可購買到的土壤萃取物。本發明的目的就是提供一種解決方法，以及使用合成物質的組成與方法。

因此，本發明的主要目的就是在提供一種製程，用以製備物化性質與特性可再生的合成酚基聚合物質，其物化性質與特性類似於可購買到的天然腐質酸或其他的土壤萃取物。此製程包括下列步驟：

- a) 將選自於表一與表二的一種或數種起始有機物質，溶解於水溶液中，此水溶液包括蒸餾水或氫氧化鈉；
- b) 視需要而定，將步驟 a) 中所得的水溶液的 pH 值調整為 8 至 11；
- c) 加入鹼金屬過碘酸鹽或鹼土金屬過碘酸鹽於步驟 b) 的溶液中；
- d) 使步驟 c) 的溶液的溫度保持為 35 至 85°C，且維持約 30 分鐘至 100 小時；

e) 將選自於硼酸、硼酸鹽、鹼土金屬鹽類、過渡金屬鹽類、鹼金屬硫化物、鹼土金屬硫化物或過渡金屬硫化物的一種或多種物質加至步驟 d)的溶液中；

f) 使步驟 e)所得的溶液靜置或攪拌約 2 至 48 小時；

g) 移除步驟 f)所得的溶液的分子直至約為 500 至 10000 道爾頓；

h) 濃縮步驟 g)所得的溶液；以及

i) 視所需而定，移除步驟 h)所得的溶液中的水。

製程之一部分包括，步驟 a)中溶液的 pH 值調整為 8 至 11，其方法包括加入氫氧化氨水溶液、或其他鹼金屬氧化物或氫氧化物水溶液、或鹼土金屬氧化物或氫氧化物水溶液、或過渡金屬氧化物或氫氧化物水溶液、或鹽酸或其他無機酸。製程之另一部分，包括將鹼金屬或鹼土金屬硫化物加至步驟 b)的溶液中。另一種方式是將鹼金屬或鹼土金屬硫化物加至步驟 c)得溶液中。製程之另一部份，包括將過渡金屬硫化物加至步驟 b)的溶液中。另一種方式是將過渡金屬硫化物加至步驟 c)的溶液中。製程之另一部分為，任何從步驟 f)的溶液中形成的沉澱物都是利用離心法所獲得的。在製程之另一部分中，步驟 g)中包括使用透析法處理步驟 f)的溶液直到所得溶液的導電度降至 200 微西門子(Microsiemens)或以下，此透析法包括使用一具有三明治型薄膜的流通(Flow-Through)儀器，此薄膜之分子量約為 500-10000 道爾頓。在製程之又一部份中，緊接著步驟 g)的透析步驟之後，於步驟 h)中濃縮溶液，此濃縮方法

包括使用一流通透析儀器藉以獲得一滯留溶液，用以減少滯留溶液的體積。製程之另一部分，包括將步驟 g)所得的溶液通過一孔洞大小約為 0.2-0.4 微米的過濾器中，藉以生成一無菌的溶液。此製程之另一部分，包括在溫度約為 100-150°C 的環境中，處理步驟 g)所得的溶液約 5-60 分鐘，使其自動滲透，而生成一無菌的溶液。此製程之另一部份，包括將步驟 h)所得的溶液通過一孔洞大小約為 0.2-0.4 微米的過濾器中，藉以生成一無菌的溶液。此製程之另一部分，包括在溫度約為 100-150°C 的環境中，處理步驟 h)所得的溶液約 5-60 分鐘，使其自動滲透，而生成一無菌的溶液。在製程的另一部份中，包括在步驟 i)移去水之前，先將甘露糖或其他靜電還原物質加入步驟 h)所得的溶液中。在製程之另一部份中，步驟 i)包括使用旋轉乾式法或熱誘導蒸發法，或者使用真空或冷凍乾燥法。此製程之另一部分，包括在溫度約為 100-150°C 的環境中，處理步驟 i)所得的粉末約 5-60 分鐘，而獲得無菌的粉末。而在本發明之步驟 g)中，更包括使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面透析膜膜，藉以移除步驟 f)溶液中的分子。此製程之另一方面更包括在步驟 g)中，使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面透析膜膜，並且使步驟 g)所得的溶液通過一孔洞大小約為 0.2-0.4 微米的過濾器，藉以獲得一無菌溶液。而在製程之步驟 g)中，更包括使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面透析膜膜，並且在溫度約為 100-150°C 的環境中，約處理 5-60 分鐘，使其自動滲透，而生成一無菌的溶液。

此製程之另一方面更包括在步驟 g)中，使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面透析膜，然後在步驟 h)中使用流通透析儀器，藉以濃縮步驟 g)之溶液，並且獲得一滯留溶液，因此可以減少滯留溶液的體積。在本發明製程之另一部份，包括使用一具有三明治型薄膜的透析儀器透析步驟 g)所得之溶液，其中薄膜的分子量遮斷範圍約為 30000-100000 道爾頓，用以生成一已過濾之水溶液，此水溶液包含有較低分子量約為 500-10000 道爾頓以及較高分子量約為 30000-100000 道爾頓的合成酚基聚合物質。之前製程的另一部份，更包括在步驟 g)中使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面狀的透析薄膜，然後使步驟 g)所得之溶液通過孔洞大小約為 0.2-0.4 微米的過濾器，藉以獲得一無菌之溶液。另一種方法是在溫度約為 100-150°C 的環境中，使得步驟 g)中使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面狀透析薄膜的溶液，可以自動滲透，而獲得一無菌之溶液。在之前使用管狀、毛細管狀、螺旋狀或平面狀透析薄膜的步驟 g)中，其所獲得的溶液，更包括在步驟 h)中使用流通透析儀器，藉以濃縮步驟 g)之溶液，並且獲得一滯留溶液，因此可以減少滯留溶液的體積。

而本發明之另一目的是提出一種血液產物組成，此組成包括一具有抗病毒性的合成酚基聚合物質，此物質的形成包括使用本發明之製程以及一種血液。本發明之一種血液組成包括人體所有的血液。本發明之另一種血液組成包括血小板。一種人體血小板血液組成，其抗病毒的量足以

降低人體免疫缺陷病毒(HIV)的活性。另一種血小板血液產物組成，特別是當非囊狀病毒為小去氧核糖核酸病毒或細胞巨大病毒(Cytomegalovirus)時，其抗病毒的量足以降低非囊狀病毒的活性。另一種血液組成產物則為人體血清(Blood Serum)。另一種血液組成產物則為人體血液蛋白質(Protein)，且較佳為人體血清白蛋白(Albumin)或人體血清 γ 球蛋白。另一種血液產物組成包括人體血友病(Haemophilia)因子，較佳為因子 III 或因子 IX。又一種血液產物組成包括人體血友病因子，並且其抗病毒的量足以降低人體免疫缺陷病毒(HIV)的活性。此外，其抗病毒的量足以降低非囊狀病毒的活性，此非囊狀病毒較佳為小去氧核糖核酸病毒或細胞巨大病毒。

本發明之另一面，就是提供一種降低血液產物之中病毒量的方法，包括藉由本發明之製程將具有抗病毒性的合成酚基聚合物質接觸此血液產物。一種本發明之方法包括在兩個分離反應室之間的無菌通道中進行此接觸步驟，藉以降低血液中病毒的量。其中之一無菌反應室包含有此血液產物，另一無菌反應室則包含有此具有抗病毒性質的酚基聚合物質。上述的方法更包括將此具有抗病毒性質的無菌溶液注射入此血液產物中。在上述方法中，較佳之病毒為人體免疫缺陷病毒(HIV)，另一較佳之病毒為 A 型肝炎病毒、B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒或細胞巨大病毒。在上述之方法中，更包括使用一種另外的血液處理方法，用以降低病毒的活性，此較佳之方法包括溶劑/清潔劑(SD)

法。

本發明之再一方面，包括提供一種組成，用以處理或避免人體或動物疾病，其中包括使用一抗病毒之合成酚基聚合物質以及一生理上可接受的載體或藥劑。較佳之病毒為人體免疫缺陷病毒(HIV)、肝炎簡單型病毒第 I 型或第 II 型或含核糖核酸之濾過性病毒。而較佳之載體或藥劑為可用來注射的溶液藥劑、部分公式化的藥劑、可吸收的藥劑、鼻部噴灑藥劑、可測量劑量的吸入式藥劑、陰部或肛門栓劑或者一種可用來消毒或保存醫藥儀器的藥劑。

本發明之再一方面，包括提供一種組成，用以處理或避免人或動物細菌誘導之疾病，此組成包括一依據本發明之製程所製造之具有抗菌性的合成酚基聚合物質以及一生理上可接受的載體或藥劑。而較佳之載體或藥劑為可用來注射的溶液藥劑、部分公式化的藥劑、可吸收的藥劑、鼻部噴灑藥劑、可測量劑量的吸入式藥劑、陰部或肛門栓劑或者一種可用來消毒或保存醫藥儀器的藥劑。此較佳之儀器為隱形眼鏡、眼球內鏡片、牙齒修補器、可植入的醫療儀器，例如心閥或者接觸人體之醫療儀器，例如內視鏡(Endoscope)或導管(Catheter)。

為讓本發明之上述和其他目的、特徵、和優點能更明顯易懂，下文特舉一較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下：

圖式之簡單說明：

第 1 圖係繪示從 2,5-二氫氧基苊基醋酸(尿黑酸)得到

的合成腐質酸產物的高效能液相層析(HPLC)圖，如實驗 10 與 11；

第 2 圖係繪示購買到的天然質酸的高效能液相層析(HPLC)圖；以及

第 3 圖係繪示正 HIV 細胞在經過實驗 10 與 11 之合成腐質酸處理過後 6 至 8 天所得的 p24 表示圖，此圖同時顯示天然腐質酸經過透析、以及透析與乾燥後的比較圖，其中 C+與 C-分別為正與負控制。

實施例

本發明之另一目的為提出一種新式且改善過之化學製程，用以製備合成酚基聚合物質，以及已知的合成腐質酸。其物化性質與特徵具有再生性，且類似於傳統可買到的天然腐質酸與其他土壤萃取物，並且不含有離子鹽類或其他分子量少於 500 道爾頓的化合物。其較少的分子量為 500 道爾頓，並且此製程適合工業上應用，且可提供一合乎經濟的產率。

本發明之另一目的為依據本發明之上述製程提供一種人體或動物血液產物組成，其包含有抗病毒的合成腐質酸。

本發明之另一目的為提供一種用以降低或消除人體或動物血液產物之病毒的方法，包括藉由接觸血液產物與一具有抗病毒性的合成腐質酸，此合成腐質酸的製造方法係依據本發明之上述製程。

本發明之另一目的為提供一種組成，用以治療或避免

人體或動物疾病，此組成包括一依據上述製程所得之抗病毒合成腐質酸。

本發明之另一目的為提供一種組成，用以治療或避免人體或動物細菌性疾病，此組成包括一依據上述製程所得之抗菌合成腐質酸。

本發明之化學製程中製造合成腐質酸所用的起始物質，包括可購買的已知物質。

一般而言，本發明用來製造合成腐質酸的化學製程，包括下列步驟：

A、 將起始有機物或者有機化合物混合物，溶於蒸餾水或氫氧化鈉等水溶液中。

B、 視需要而定，將步驟 A) 中所得的水溶液的 pH 值調整為 8 至 11；

C、 加入鹼金屬過碘酸鹽或鹼土金屬過碘酸鹽於步驟 B) 的溶液中；

D、 使步驟 C) 溶液的溫度保持為 35 至 85°C，且維持約 30 分鐘至 100 小時；

E、 將選自於硼酸、硼酸鹽、鹼土金屬鹽類、過渡金屬鹽類、鹼金屬硫化物、鹼土金屬硫化物或過渡金屬硫化物的一種或多種物質加至步驟 D) 的溶液中；

F、 使步驟 E) 所得的溶液靜置或攪拌約 2 至 48 小時；

G、 移除步驟 F) 所得的溶液的分子直至約為 500 至 10000 道爾頓；

H、濃縮步驟 G)所得的溶液；以及

I、視所需而定，移除步驟 H)所得的溶液中的水。

步驟 A)中的起始物質可以為表一或表二所列之有機化合物中的一個或一個以上的結合。表一所列的起始有機物質包含具有六個取代基(R1-R6)的單苯環，而 R1-R6 可以是任何一個列出的原子或官能基，只要 R1-R6 其中一個為氫氧基(OH)，並且 R1-R6 中至少有一個具有碳酸基。且較佳者為 R1-R6 中有兩個氫氧基，並且 R1-R6 中剩下的其中一個具有碳酸基。其中，較佳之起始有機化合物為尿黑酸(2,5-二氫氧基苳基醋酸)。

而起始有機化合物在蒸餾水中的初始濃度可以不限定，沒有特別需要的上限或下限值。而一個低濃度的氫氧化鈉溶液，例如 0.1N，也可以作為起始有機物的稀釋劑。起始有機物的濃度係決定於所需的合成產率以及內在需求，例如起始有機化合物的水溶液溶解度上限。可以使用習知的方法來決定適當的起始有機物的濃度。

在步驟 B)中，含有有機物起始物的水溶液，其 pH 值可以調整為 8-11，其中調整的方法包括加入氫氧化氨水溶液或鹼金屬氧化物或氫氧化物水溶液、或鹼土金屬氧化物或氫氧化物水溶液、或過渡金屬氧化物或氫氧化物水溶液。此外，若剛開始的溶液具有低濃度的鹼(例如 0.1N 的氫氧化鈉)，並且剛開始的 pH 值過高，則可以加入酸(如，鹽酸)以調整 pH 值為所需的大小。而其他的無機酸也可以用來調整 pH 值大小。值得注意的是，若使用鹽酸以調整

pH 值時，則必須注意避免 pH 值降至 8 以下。而 pH 低於 7 的酸性溶液也必須避免，以防止可能生成誘變劑氯化的腐質酸物質。

步驟 C)中也可以使用鹼金屬過碘化物或鹼土金屬過碘化物，來作為起始有機物的氧化或聚合起始劑，而較佳者為過碘酸鈉。鹼金屬過碘酸鈉鹽或鹼土金屬過碘酸鈉鹽的濃度可為起始有機物莫耳濃度的 10%至 100%。因此，若使用 10 毫莫耳的起始有機物，則鹼金屬過碘酸鈉鹽的濃度可為 1-10 毫莫耳。而過碘酸鹽的較佳莫耳濃度為起始有機物莫耳濃度的 10%-50%，其中過碘酸鹽的更佳濃度為起始有機物莫耳濃度的 25%-35%。此外，可使用習知合成產率最佳化的方法來決定確實的濃度。

在步驟 B)調整 pH 之後，以及在步驟 C)加入過碘酸鹽之前，可功能性地將鹼金屬或鹼土金屬硫化物或過渡金屬硫化物加入具有起始有機物水溶液中。硫化物對於酚基聚合物結構有結構穩定與生化活性上的貢獻。較佳的硫化物為硫化鈉帶九水化合物(Nonahydrate)。硫化物的濃度約為起始有機物莫耳濃度的 1%至 20%。因此，若起始有機物濃度約為 10 毫莫耳，則硫化物約為 0.1-2 毫莫耳。較佳的硫化物濃度約為起始有機物濃度約為 8%-12%。此外，可使用習知合成產率最佳化的方法來決定確實的濃度。

在步驟 D)中，包括使用水浴或其他加熱儀器，以 35-80 °C 的溫度，熱處理此 pH 值調整過後且具有起始有機物的水溶液，其中加熱的時間約為 30 分鐘至 100 小時。此外，

也可以在 35-80°C 的溫度中，熱處理水溶液本身，而處理的時間約為 30 分鐘至 100 小時。其中較佳的溫度約為 50 °C，時間約為 30 分鐘。

而在此加熱步驟之後，可將鹽類加入步驟 D)或步驟 E)所得的溶液中。較佳之鹽類包括硼、鈣與其他鹼土金屬、鐵與其他過渡金屬。這些鹽類對酚基的結構穩定性與生化活性都有貢獻。較佳者為硼酸或含有硼的硼酸鹽(例如硼酸鈉)，以及鹼土金屬鹽類(例如二水硫酸鈣)與過渡金屬鹽類(例如七水硫酸鐵)。這些鹽類的濃度約為有機起始物濃度的 0.1%或 20%。而這些鹽類的較佳濃度約為有機起始物的 0.2%-10%，其中更佳的濃度約為 0.2%-2%。而確實的濃可使用習知合成產率最佳化的方法來決定。

而在步驟 F)中可將步驟 E)所得的溶液靜置 2-48 小時，其中可包括有攪拌或者沒有攪拌。然後藉由習知的離心方法，移去此步驟所得的沈澱物。

而步驟 G)包括去除步驟 F 的溶液中的分子，使其約低於 500-10000 道爾頓。其中，可使用許多不同的傳統方法，例如製備性層析法、超過濾法或透析法。而較佳移去分子的方法為使用透析法，包括使用一個流通開放通道中或一薄膜篩儀器直至導電度降至約 200 微西門子，其具有三明治型之薄膜及較低的分子量遮斷，約為 500-10000 道爾頓。更佳的方法包括使用透析法直至分子量約為 30 微西門子或者更少。其中更佳者為使用一個 Pall Filtron Ultrasette 切線流速儀器或者 Mini Ultrasette 切線流速儀器搭配著使

用 Pall Filtron Ultrasette 特殊幫浦與儲存系統。

步驟 G)中的導電度可以用習知的方式來測量，例如使用流通導電槽與導電計。此外，也可以使用一種簡單便宜的連接式導電槽與導電計，例如 Nalcometer 型 MLN。

移去步驟 H)的水之前，可以再次使用流通儀器透析步驟 G)的溶液。同樣地，此流通儀器具有一三明治型薄膜，其分子量遮斷範圍約為 50000 道爾頓。然後，可根據步驟 H)與 I)的方法濃縮此濾液(非滯留物)。產物的分子量約為 500-50000 道爾頓。

若步驟 G)或 H)中所獲得的溶液要以水溶液形式保存起來或作為以後之用，例如作為抗病毒處理溶液、抗病毒治療、抗病毒治療、噴灑肥料或土壤改良之用。其中，更包括透過標準的 0.2-0.4 微米過濾器，藉以去除細菌或病毒，換句話說，就是可以使用過濾方式而獲得無菌環境。此外，也可以使步驟 G)或 H)的溶液在 100-150°C 的環境中，自動滲透約 5-60 分鐘，而產生無菌溶液。

本發明流程中最後一個功能性的步驟 I)，包括從步驟 H)的溶液中移除水分。若在步驟 I)中係使用冷凍乾燥法，則所得的產物為微軟且暗色的粉末，其原因在於靜電引力效應。為了減少這種效應，可以在冷凍乾燥之前於步驟 H)的溶液中加入一些少量的甘露糖或其他糖類。也可以在步驟 I)中使用其他的去除水分方法，例如真空或非真空的熱蒸發法、轉動蒸發法、或旋轉乾燥法、或其他方便且經濟的去除溶劑技術。然後，使步驟 I)中所得的粉末在 100-120

°C 的環境中，自動滲透約 15-30 分鐘，而產生無菌溶液。

根據本發明之化學製程及分離程序所獲得的合成腐質酸物質，可具有天然腐質酸或其他萃取物之物化性質與特徵。

一種簡便的檢驗步驟 A)至 H)產物的物理化學特性的方法，則為高效能液相層析法(HPLC)。HPLC 所獲得的層析圖譜也可以提供一種簡便方式，用來比較兩種產物，例如用來比較合成腐質酸與天然腐質酸及其他土壤萃取物。這種 HPLC 法也可以用來決定合成酚機聚合物，其物化性質與特性的再現性。也可以用來決定合成腐質酸與天然腐質酸及其他土壤萃取物的相似性。藉由 HPLC 層析圖譜可定性與定量上發現確實有相似性。兩個物質的層析圖譜不需要百分之一百相同，即可判定為完全相同。上述這些圖譜需要一種大略的估計法。一般而言，兩個 HPLC 圖譜若有 75%相同，則可以判定為具有相似性。獲得有用的圖譜指紋區的方法，包括下列步驟。一填充管狀物，例如為逆向聚合物 PRP-1(Hamilton 公司)，粒子尺寸約為 5 微米，長度約為 150 微米，內徑約為 4.1 微米。移動相(Mobile Phase)包含三種溶液。溶液 A 為 0.1 正常水溶液氫氧化鈉。溶液 B 為 0.05 俗稱的 Prideaux 通用緩衝液，其包含在 4 升的蒸餾水中具有 4.25 克的硝酸鈉(NaNO_3)，12.37 克的硼酸(H_3BO_3)，23.06 克的磷酸(H_3PO_4)及 12.01 克的醋酸($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)。溶液 C 則為 100%的甲醇(CH_3OH)。一開始時 HPLC 中所使用的移動相梯度包含 49%的溶液 A 與 60%的

溶液 B，

而 20 分鐘後則線性地變為 100%的溶液 A。而在後續五分鐘後，移動相將線性地變為 10%的溶液 A 加上 90%的溶液 C。並且在接下來的 35 分鐘中，最後組成將固定不變，用以清洗此管狀物。移動相的流速約為 1 毫升/分鐘。檢測器則為紫外光-可見光，且設定為 340nm。圖表的速度約為 0.5 毫升/分鐘。樣品的迴路(Loop)尺寸約為 5-20 毫升。並且，藉由將乾燥樣品 1-10 克溶解於 100 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中，其 pH 值約為 8-10。

本發明之製程與分離技術也可以直接應用於工業等級，並且獲得經濟可接受的產率。本發明之化學製程與分離技術可以獲得 100%的產率。更典型地，每 300 毫升約 10 毫莫耳的起始有機物可以獲得 0.08-0.65 的合成腐質酸。這些製程也可以適用於藥物製備上，包括使用 10000-20000 毫升或更多的起始有機物溶液。使用 10000 升的熱封性不繡鋼槽及每 300 毫升 10 毫莫耳的起始有機物濃度，可以獲得約 2.7-21.7 公斤的合成腐質酸。一種單獨的抗病毒處理也可以應用於毫克量的合成腐質酸。20 公斤的合成腐質酸表示 10 毫克中含有 2 百萬單位的抗病毒產物。即使，每單位處理成本為 0.1 美元，這也代表了具有 200000 個合成腐質酸。因為，本發明中所使用的起始有機物相當便宜，因此本發明之化學製程與分離程序所得的合成產率為合乎經濟成本。

實驗一至九係列舉本發明中可使用的不同起始有機

物。其中，針對本發明中不同的起始有機物，詳細列舉其製程上的差異係不必要的。並且，實驗一至九列舉了本發明中，除了步驟 E) 之外所有的製程步驟。

實驗一

從 2,5-二氫氧苄酸[龍膽酸(Gentisic Acid)]製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，並且包括了 $R_1 = -CO_2H$ 、 $R_2, R_5 = -OH$ 及 $R_3, R_4, R_6 = -H$ 。將 1.55 克(10 毫莫耳)的龍膽酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液。以 6N 的鹽酸調整此溶液的 pH 值為 8.5。加入 0.54 克的過碘酸鈉 ($NaIO_4$; 2.5 毫莫耳)，並且將此溶液置於 50°C 的水浴中，約持續 30 分鐘。將此溶液在室溫下靜置過夜。利用離新法移除任何的沉澱物。使用遮斷 3000 道耳頓的流通開放通道或遮罩薄膜系統，例如 Pall Filtron: Ultrasette 7 切線流儀器或者 Mini Ultrasette 7 切線流速儀器搭配著使用 Pall Filtron Ultralab 7 特殊幫浦與儲存系統，藉以獲得 30 微西門子或以下的導電度。然後，使用透析儀器濃縮溶液至 200 毫升。因此，此溶液可以再次形成水溶液，或者可以經冷凍乾燥化而形成粉末。(0.05-0.2 克的甘露糖或者也可以在乾燥之前將其他適合的碳水化合物加入溶液中，藉以降低與冷凍乾燥粉末有關的靜電引力效應)。此合成土壤萃取物的產率約為 0.2 克。

下面的實驗二至九，應用了實驗一的製程，但是將 pH 值略為調整。

實驗二

從 3,4-二氫氧基苯基醋酸(Homoprotocatechuic Acid)製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物 3,4-二氫氧基苯基醋酸，其包括了 $R_1=-CH_2O_2H$ 、 $R_3,R_4=-OH$ 、及 $R_2,R_5,R_6=-H$ 。將 1.68 克(10 毫莫耳)的 3,4-二氫氧基苯基醋酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.24 克。

實驗三

從 dl-(3,4-二氫氧苯基)氫氧醋酸 (dl-3,4-dihydroxymandelic acid)製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物 dl-(3,4-二氫氧苯基)氫氧醋酸，其包含了 $R_1=-CH(OH)CO_2H$ 、 $R_3,R_4=-OH$ 及 $R_2,R_5,R_6=-H$ 。將 1.84 克(10 毫莫耳)的 dl-(3,4-二氫氧苯基)氫氧醋酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.08 克。

實驗四

從金精三縮酸(Aurintricarboxylic Acid)製備合成腐質酸。表二係繪示了起始有機物。將 4.2 克(10 毫莫耳)的金精三縮酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 4.7 克。

實驗五

從 3-(3,4 二氫氧苯基)丙烯酸，[3-(3,4-dihydroxyphenyl)propenoic acid]；(咖啡酸)，(Caffeic Acid)

製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，其中包含了 $R_1 = -CHCHCO_2H$ 、 $R_3, R_4 = -OH$ 及 $R_2, R_5, R_6 = -H$ 。將 1.8 克(10 毫莫耳)的咖啡酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.65 克。

實驗六

從四氫氧基對焜(Tetrahydroxybenzoquinone)。表二係繪示了起始有機物。將 1.72 克(10 毫莫耳)的四氫氧基對焜溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.016 克。

實驗七

從 1,4-二氫氧基苯(1,4-dihydroxybenzene)；對苯二酚(Hydroquinone)製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，其中包含了 $R_1, R_4 = -OH$ 及 $R_2, R_3, R_5, R_6 = -H$ 。將 1.10 克(10 毫莫耳)的對苯二酚溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.16 克。

實驗八

從 3,4,5-三氫氧基苯酸(3,4,5-trihydrobenzoic acid)；末食子酸(gallic acid)製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，其中包含了 $R_1 = -CH_2CO_2H$ 、 $R_3, R_4, R_5 = -OH$ 及 $R_2, R_6 = -H$ 。將 1.70 克(10 毫莫耳)的末食子酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相

同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.10 克。

實驗九

從 2,5-二氫氧基苯基醋酸 (2,5-dihydroxyphenylacetic acid)(尿黑酸)製備合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，其中包含了 $R_1=-CH_2CO_2H$ 、 $R_2,R_5=-OH$ 及 $R_3,R_4,R_6=-H$ 。將 1.68 克(10 毫莫耳)的尿黑酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。其餘的步驟則與實驗一相同。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.20 克。

實驗十至十三則列舉了本發明所有的製程，包含 E)。實驗十至十三顯示依據本發明之化學製程與分離製程所獲得的合成腐質酸具有類似天然腐質酸或合成土壤萃取物的物化性質。實驗十至十三顯示依據本發明之化學製程與分離製程所獲得的合成腐質酸具有類似天然腐質酸或合成土壤萃取物的療效。也就是說，可治療病毒相關或其他失調或發炎疾病。

實驗十

從 2,5-二氫氧基苯基醋酸 (2,5-dihydroxyphenylacetic acid)(尿黑酸)製備其他合成腐質酸。表一係繪示了起始有機物，其中包含了 $R_1=-CH_2CO_2H$ 、 $R_2,R_5=-OH$ 及 $R_3,R_4,R_6=-H$ 。將 1.0 克(10 毫莫耳)的尿黑酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。以 6N 的鹽酸容溶液將 pH 值調整為 8.5。然後加入 0.32 克的過碘酸鈉($NaIO_4$; 1.5 毫莫耳)與 0.12 克的九水硫酸鈉($Na_2S \cdot 9H_2O$; 0.5 毫莫耳)，並且將溶液整夜都置於 50°C 水浴中。然後加入 0.001 克的

硼酸 (H_3BO_3 ; 0.016 毫莫耳)、0.021 克七水硫酸鐵 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0.075 毫莫耳)及 0.006 克的二水硫酸鈣 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 0.035 毫莫耳)，並且在室溫下約攪拌兩個小時。利用離心法移除任何的沈澱物。使用遮斷分子量為 300 道爾頓的流通開放式通道或單幕式薄膜系統，使得導電度約為 30 微西門子或者相對地比蒸餾水更少。然後，使用透析儀器以濃縮溶液至約 200 毫升。因此，此溶液可再次被用作成水溶液或者冷凍乾燥成粉末。(在冷凍乾燥之前可加入 0.05-0.2 克的甘露糖或其他合適的碳水化合物，以降低乾燥粉末之靜電引力效應)。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.23 克。第一圖繪示此實驗中合成土壤萃取物的 HPLC 圖。波峰 1-6 為此樣品所產生的。而波峰 5 位於波峰 4 的肩部下方，並且很不明顯。藉由將檢測到的訊號對時間作數學上的一次微分處理，可以使得波峰 5 變得更明顯。第 2 圖為可購買到的天然腐質酸的 HPLC 圖。第一圖與第二圖中的波峰 6 係由清洗管狀物的 90-100%v/v 甲醇所產生的，並且也包含了合成腐質酸。可發現除了波峰 2、4 與 6 的物質相對數量不同之外，第一圖與第二圖中其他的 HPLC 圖譜都相同。因此，依據本發明之方法所獲得的腐質酸的物化性質，基本上都相似於可購買到之土壤萃取物。

實驗十一

從 2,5-二氫氧基苯基醋酸 (2,5-dihydroxyphenylacetic acid)(尿黑酸)製備其他合成腐質酸。表一係繪示了起始有

機物，其中包含了 $R_1=-CH_2CO_2H$ 、 $R_2,R_5=-OH$ 及 $R_3,R_4,R_6=-H$ 。將 1.0 克(10 毫莫耳)的尿黑酸溶解於 300 毫升的 0.1N 氫氧化鈉水溶液中。以 6N 的鹽酸容溶液將 pH 值調整為 8.5。然後加入 0.75 克的過碘酸鈉($NaIO_4$ ；3.5 毫莫耳)與 0.24 克的九水硫酸鈉($Na_2S_9H_2O$ ；1 毫莫耳)，並且將溶液整夜都置於 50°C 水浴中。然後加入 0.006 克的硼酸(H_3BO_3 ；0.01 毫莫耳)、0.28 克七水硫酸鐵($FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ；1 毫莫耳)及 0.017 克的二水硫酸鈣($CaSO_4 \cdot 2H_2O$ ；0.1 毫莫耳)，並且在室溫下約攪拌 48 小時。利用離心法移除任何的沈澱物。使用遮斷分子量為 300 道爾頓的流通開放式通道或罩幕式薄膜系統。然後，使用透析儀器以濃縮溶液至約 200 毫升。因此，此溶液可再次被用作成水溶液或者冷凍乾燥成粉末。(在冷凍乾燥之前可加入 0.05-0.2 克的甘露糖或其他合適的碳水化合物，以降低乾燥粉末之靜電引力效應)。合成土壤萃取物的產量約為產率約為 0.47 克。實驗十一之土壤萃取物的 HPLC 圖相同於實驗十，並且相同於第一圖。

實驗十二

實驗十與十一之合成腐質酸的抗病毒性。根據實驗十與十一之製程可獲得數百毫克之合成腐質酸。這些物質的抗病毒性質係依照下列的方法來判定。

將從美國標準培養收集處(American Type Culture Collection)(Rockville, Martland)所獲得的 Jurkat 細胞，每隔 15 天使用 RPMI-1640 培養基，約補充 2 毫莫耳的 L-麩

胺酸與 15 體積百分比的牛胎兒血清，以進行次培養(Sub-culture)。並且可使用寇特(Coulter)粒子計數器(由 Coulter 公司獲得)來決定細胞數量。這些細胞會隨著 HIV-1 細胞質構造而變化，例如 pNL4-3(請參照 A. Adachi, H. E. Gendleman, S. Koenig, T. Folks, R. Willey, A. Rabson 與 M. A. Martin 之論文 “J. Virol. 1986, 59, 284-291”；藉由電子顯微光譜得知藉由細胞培養可獲得高濃度的 HIV-1，約每毫升有 1×10^7 個粒子)。這些變化的細胞可完全在 RPMI-1640 培養基中培養，約補充 2 毫莫耳的 L-麩胺酸與 15 體積百分比的牛胎兒血清及 1 體積百分比的動物鏈球菌(Pen-Strep)(100 單位的盤尼西林與每毫升約 100 毫克的鏈黴素(Streptomycin)，以進行次培養。而在使用前的四星期需要監視這些細胞，以確保 HIV-1 產物的穩定。

在測試合成腐質酸的效用之前，先測試 Jurkat 細胞表層物(HIV-p24 產物)，以建立預處理基準線。在確定病毒產物的程度之後，就可以改變培養基，並且將細胞數量調整為每毫升 1.5×10^6 個細胞。然後，在測試合成腐質酸的前兩天，混合等量的感染細胞與正常細胞，使其達到 HIV-1 p24 免疫分析之範圍。24 小時之後，將已知量的合成腐質酸加入細胞中摻雜在一起。在特定日子之後，可藉由固相藥物分析作為 HIV-1 抗原來決定 HIV-1p24 顯現的判定。

第三圖係繪示根據實驗十二之方法來測量實驗十與十一之合成腐質酸之 HIV-正型細胞 p24 顯現。第三圖之實驗十一 b 係完全依據實驗 11 之流程。實驗十一 b 具有額

外之最後溶液的冷凍乾燥步驟。圖中所示為實驗 1-11 之合成腐質酸之比較結果，其中此合成腐質酸將進行透析步驟，接著將天然腐質進行透析步驟與隨後的冷凍乾燥步驟。由第三圖可得知所有實驗之 p24 均有很明顯的下降。此外，第 12 日時，在實驗方法可接受的誤差範圍內，檢測不到任何的 p24(沒有一個大於 C 控制)。

實驗十三

根據實驗十之方法所獲得的合成腐質酸的毒性。根據實驗十之製程可獲得數百毫克的合成腐質酸。

將 450 毫升 5 單位的每一種人體血液收集至 CP2D/AS-3Leukotrap RC-PL 系統中。將血液在室溫中放置約 3 小時。將每一個樣品秤重，然後以每分鐘 2820 轉的離心速度，約離心 3 分鐘 44 秒。使血液樣品穿透過 ATS-LPL 過濾器，而進入血小板儲存袋中。此過濾步驟需要一些時間。將 LR-PRP 以每分鐘 3600 轉的速度，約離心 7 分鐘。從每一個樣品中約移去 55 克的缺乏血小板血漿。然後在室溫下將此血小板濃縮物約靜置 90 分鐘，接著秤重並且置於血小板培養器(Incubator)中。使用 RCM1 過濾器過濾 AS-3 溶液。將此原本的袋子吊在比空 AS-3 袋子高 60 英吋的高度。然後記錄過濾的時間，並且將 LR-RCC 系統置於 RCM1 過濾器之下方 3 英吋。每個 RCM1 過濾器具具有六英吋的管子與 LR-RCC，並且秤重。並且，將樣品進行過濾後測試步驟(LR-RCC)。第 1 天將足夠量的合成腐質酸加入每一個血小板濃縮物中，藉以使得其濃度約為每毫

升 25 毫克。然後在血小板培養器中約培養血小板一小時，隨後測試血小板濃縮物。然後在第 5 天進一步測試樣品。

表三係繪示依照實驗十之方法所製得之腐質酸對於血小板濃縮物之存活力效應。這些結果都很正常，也就是說，合成腐質酸對於血小板存活力不會有影響(亦即沒有毒性)。因為，血小板對於許多化學試劑很靈敏，因此這些結果特別值得重視。也因此，對於血小板而言僅有少數幾個安全的處理方式。

實驗十二與十三顯示根據本發明之製程與分離程序所製得之合成腐質酸，可加入抗病毒物質中而與血液產物相結合，並形成血液產物組成。合成腐質酸產物可以加入抗病毒物質中，並加至人體或動物血液產物中用以降低或消除病毒活性，例如全部的血液、血漿、血小板或其他含有微量血液的血液產物，其中血液組成包括血友病因子 VIII、IX 及 V、白蛋白(Albumin)、IgG、IgM 或其他血液蛋白質或其他血液物質。此外，也可以將合成腐質酸加入抗病毒物質中，用以加入液態與固態的血液產物。合成腐質酸可適用於血液物質上，其中包括所有溶劑/清潔劑處理法適用之血液物質。相較於對非囊狀病毒沒有活性的 SD 處理法而言，本發明之製造方法所獲得之合成腐質酸對於油脂囊狀或非囊狀病毒均具有抗病毒活性，因此應用性較廣泛。通常，可以有效降低或消除液態血液產物中病毒活性的合成腐質酸是一種濃的合成腐質酸，液態產物組成濃度約為每毫升 5-1000 毫克。應用於固態血液產物時，則

包括在使用前先將相同濃度的乾燥合成腐質酸溶於溶液中。而降低或消除病毒活性時，真正所使用的量則依據特定的病毒或血液產物而定，並且可利用習知的抗病毒測試程序來得知。當全部的血液、血漿或其他血液產物遭受 HIV 或肝炎病毒污染時，則可用以改質的方法，包括加入每毫升 10-200 毫克的合成腐質酸。實驗十四與十五則列舉了血液產物，此血液產物中含有依照本發明之製造方法所獲得之合成腐質酸。

實驗十四

全部的人體血液組成，其具有從 2,5-二氫氧基苯基醋酸(尿黑酸)製備得到之合成腐質酸(25 微克/毫升)。血液組成包括：全部人體血液：1 升；合成腐質酸 25 毫克。

實驗十五

人體血友病因子 VIII 組成，其具有從 2,5-二氫氧基苯基醋酸(尿黑酸)製備得到之合成腐質酸。血液組成如下：人體血砒咯紫質因子 VIII：1-5 毫升 Vial；合成腐質酸 125 微克。

注意：

這是一個含有高純度且無菌之冷凍脫水因子 VIII 濃縮物，其在 100 (IU/mg)的蛋白質中具有 3900 單位(IU)的因子 VIII，並且可用 5 毫升且可注射之生理食鹽水稀釋。

依據本發明之製程與分離方法所獲得的合成腐質酸，可用於抗病毒物質上，用以降低或消除人體或動物血液產物中的病毒數量。通常，這種方法包括以某一種方式使血

液產物與合成腐質酸之抗病毒物質相接觸。可以使用不同的方法，例如直接將具有抗病毒物質之無菌溶液注入血液產物中。一種特別有用的方法，則為俗稱的雙重袋(Dual Bag)方式，這種方法包括使用一具有兩個分離的反應室的塑膠袋，這兩個反應室之間具有一通道。這兩個反應室之體積與體積比例也可以改變。這兩個反應室可具有兩種不同的藥物，或者一個反應室具有一血液產物，另一反應室則具有合成腐質酸。而在此產物使用之間，通道都保持關閉狀態。可藉由閥或者將封閉物打斷，來打開通道。而打斷封閉物時，這兩個反應室中的產物依然為無菌狀態。此雙重袋方式可由伊利諾州之 Abbott 實驗室，加州之 McGaw 以及其他的公司獲得。此外，處理血液產物的步驟中，尤其是在最後的處理步驟中或者使用血液產物之前，血液產物可以和具有抗病毒性的合成腐質酸接觸。由於合成腐質酸不具有毒性，因此使用血液產物之前不必要將腐質酸從血液產物中分離出來。而在 SD 血液處理方法中，則需要將清潔劑從血液產物中分離出來，例如運用大豆(Soybean)或調味(Castor)油及不溶解之 C18 樹脂層析法。而本發明優於習知 SD 處理方法的另一點為本發明可使得油脂囊帳或非囊狀病毒都不具有活性。此外，不同於習知的熱處理或紫外光照射血液產物的方法，本發明之處理方法不會損失血液產物。而合成腐質酸處理方法也可以與 SD 血液處理方法或其他的方法結合，例如熱處理法或紫外光照射法或其他方法。Fck6 成腐質酸楚理方法可以結合一種或多

種的上述處理方法。

實驗十六係顯示依照本發明之方法所製得之合成腐質酸可應用於抗病毒物質，用以降低人體血液產物中的病毒數量

實驗十六

使用從 2,5-二氫氧基苯基醋酸(尿黑酸)製備得到之合成腐質酸，來降低人體血袋中病毒數量的方法。實驗十獲得的合成腐質酸係以下面的方法來具有抗病毒性。在此實驗中，牛隻腹瀉病毒(BVDV)係作為病毒活性的指示性病毒。BVDV 係一種油脂囊狀病毒，並且係一種很好的指示性病毒可用來判定病毒活性，例如抗人體免疫系統病毒活性。在 TCID₅₀(10E-7)中製備一 BVDV 的病毒滴定溶液。製備十二個含有血小板的血袋(腐質酸濃度為 0、10、50 與 100 微克/毫升)。此降低血袋中病毒活性的方法包括將無菌的合成腐質酸溶液加入每一個血袋中。例如，將位於蒸餾水中，且為 100 微克/毫升的合成腐質酸溶液加入體積為 40-60 毫升的血液產物中，使得最後體積為 10、50 或 100 微克/毫升。然後以下面的間隔取樣。T0 小時為預疫苗注射控制；T1 小時為後注射病毒溶液(在 T1 小時加入腐質酸)；在 T2 小時後注射時取出另一樣品。分別在 T24、T72 與 T120 小時時，取出其他的樣品。從取出的樣品中，可獲得量化的病毒培養，並且對每一個腐質酸濃度決定其 TCID₅₀s 與 log 降低量。此測試結果顯示依據本發明製備之合成腐質酸，可成功地用來降低人體血液產物中的病毒

量。

根據本發明之上述製程與分離方法所獲得之合成腐質酸組成，可用來治療或者預防人體或動物之病毒疾病。之前也已經顯示出，依據本發明之上述製程與分離方法所獲得之合成腐質酸組成，可有效地治療或者預防人體或動物之病毒疾病。因此，合成腐質酸組成可用來避免或治療 HIV 病毒、簡單型皰疹病毒、或其他人體病毒所引起的人體疾病。合成腐質酸同時適用於治療或預防由含核糖核酸之病毒所引起的疾病，此病毒包括下列五類：(1)鵝口瘡病毒 (aphthovirus)，(2)心臟病毒，(3)肝病毒(先前定義為腸病毒)，(4)reteroviruse(主要係先前之鼻病毒與腸病毒的結合)，以及(5)一種新分類，複製病毒 22(Echovirus 22)，其具有單一性徵。可製備數種適用於不同病毒疾病之組成。合成腐質酸對某一種特定病毒的抗病毒性，可藉由已知抗病毒性的天然腐質酸來決定。對於一種病毒疾病而言，合成腐質酸的抗病毒數量可藉由已知之天然腐質酸的抗病毒數量來決定，是相當有用的。這些組成包括至少具有一生理上適用性之藥劑，此生理上適用性包括可用於靜脈注射、肌肉內注射、局部應用、口服、鼻部噴灑、吸入藥量可量測、以及陰部與肛門栓劑。實驗十七-二十一係列舉了前述之組成。

實驗十七

一種可注射之溶液組成，包括從 2,5-二氫氧苯基醋酸(尿黑酸)製得之具抗病毒性合成腐質酸以及可注射之溶液

藥劑，可用以治療人體免疫缺陷病毒疾病。

氯化鈉：9 克

合成腐質酸：500 毫克

蒸餾水：加水至 1 升

另外，將 1N 的氫氧化鈉溶液加入水中，使得 pH 約為 7.4。其中，包括可使用習知方法製備可注射之溶液藥劑。

實驗十八

一種可注射之溶液組成，包括從 2,5-二氫氧苯基醋酸(尿黑酸)製得之具抗病毒性合成腐質酸以及局部療效之藥劑，可用以治療人體簡單型泡疹病毒(HSV-I 或 HSV-II)疾病。

合成腐質酸：3.0 克

Cetosterayl 醇：27 克

液體石蠟(Paraffin)：20 克

白色軟蠟：50 克

實驗十九

一種局部乳色組成，包括從 2,5-二氫氧苯基醋酸(尿黑酸)製得之具抗病毒性合成腐質酸以及局部療效之藥劑，可用以治療人體簡單型泡疹病毒(HSV-I 或 HSV-II)疾病。

合成腐質酸：2.4 毫克

Cetosteryl 醇：5 克

液體石蠟(Paraffin)：50 克

蒸餾水：加至 100 克

實驗二十

一種局部溶液組成，包括從 2,5-二氫氧苯基醋酸(尿黑酸)製得之具抗病毒性合成腐質酸以及局部療效之藥劑，可用以治療人體簡單型泡疹病毒(HSV-I 或 HSV-II)疾病。

合成腐質酸：2.4 克

硫酸鈉：1.0 克

膠體硫：1.4 克

氯化鈉：2.2 克

己二烯酸鉀：0.2 克

蒸餾水:加至 100 毫升

值得注意的是上述之組成與德國專利 DE 3830333 具有相同的腐質酸數目。

實驗二十一

一種可吸收之喉糖錠(Lozenge)組成，包括從 2,5-二氫氧苯基醋酸(尿黑酸)製得之具抗病毒性合成腐質酸以及可吸收之喉糖錠藥劑，可用以治療人體免疫系統缺陷(HIV)疾病。

合成腐質酸：500 毫克

甲醇：3.6 毫克

十六吡啶氯(Cetypyridinium Chloride)：1.4 毫克

櫻桃煙(Cherry Flavor)：100 毫克

葡萄糖：500 毫克

蔗糖：500 毫克

也可以將其他藥劑加入上述組成中，染料，例如 D&C 紅 33 號、FD&C 紅 40 號、或其他染料。除了十六吡啶氯

之外，也可以在可吸收之喉糖錠組成中加入其他特殊的試劑。而其他習知，但未描述到的藥劑也可以加入喉糖錠組成中。實驗二十一之組成也可用來治療一般的感冒，此感冒例如係由鼻病毒所引起。含有合成腐質酸之鼻子噴霧組成對於治療一般性感冒也很有療效。

具有生理適用性藥劑之組成也可以用習知的方法來製備。而許多接觸人體之醫療儀器，例如隱形眼鏡，也可以用此組成來殺毒與保養。這些醫療儀器在使用之前及之後，也可以進行消毒或保養步驟。而隱形眼鏡、眼球內鏡、牙齒修補器、植入式醫療儀器，如心閥與接觸人體之儀器(如內視鏡與導管)等，也可以使用含有合成腐質酸之組成來消毒與保養。

根據本發明之上述製程與分離程序所獲得的合成腐質酸，也具有來抗細菌性，可用來治療或預防人體或動物細菌疾病。由習知技藝可知合成腐質酸對於降低或減少細菌之活性具有很大之功效。通常，液體產物組成中要產生有用之抗細菌性，則其合成腐質酸之濃度約為 50-2000 毫克/毫升液體產物組成。在固態組成中，乾燥合成腐質酸之濃度範圍與上述相同。Cronje 等人之專利 US 4,999,202 揭露出一種抑桿菌或抑菌劑組成，其具有高濃度之腐質酸。這裡也可以應用 Cronje 等人所用之濃度。而真正用來降低或消除細菌活性之數量，可依據習知之抗病毒測試方法來決定。本發明之合成腐質酸和天然腐質酸一樣都具有抗細菌性。因此，本發明之腐質酸可用來抗原蟲隱鞭孢子蟲、

C. albicans、*Eny. cloacae*、*Prot. Vulgaris*、*Ps. Aeruginosa*、*S. typhimurium*、*St. aureus*、*St. epidermidis*、*Str. pyrogenes*、*Str. mutans*、*E. coli* 與其他的有機物。並且可用來製備不同的組成，此組成具有具有抗細菌性之合成腐質酸以及生理上可接受之藥劑。此生理上可接受之藥劑，包括可用於靜脈注射、肌肉內注射、局部應用、口服、鼻部噴灑、吸入藥量可量測、以及陰部與肛門栓劑。實驗十八至二十列舉了抗細菌組成，此組成具有抗細菌活性。此生理上可接受之藥劑可用來消毒或保養醫療儀器，例如隱形眼鏡，並且可用已知之方法來製備。而許多接觸人體之醫療儀器，例如隱形眼鏡，也可以用此組成來殺毒與保養。這些醫療儀器在使用之前及之後，也可以進行消毒或保養步驟。而隱形眼鏡、眼球內鏡、牙齒修補器、植入式醫療儀器，如心閥與接觸人體之儀器(如內視鏡與導管)等，也可以使用含有合成腐質酸之組成來消毒與保養。實驗二十二列舉了一種可用來消除或保養隱形眼鏡的組成。實驗二十二列舉了一種多用途的隱形眼鏡瓶，其具有可用來消毒、保養(儲存)、清洗、潤濕、與保濕的溶液。此溶液不具有毒性、並且相當適合眼睛。因此，可以直接用於眼睛內而不需要使用另一生理食鹽水清洗隱形眼鏡。此溶液適用於所有的隱形眼鏡，例如習知的硬性、軟性、剛性、具氣體穿透性及矽鏡片。其中較佳者為軟性鏡片，例如由單體製備之氫氧膠(Hydrogel)鏡片，此單體包括氫氧基乙基丙烯酸甲酯(Hydroxyethylmethacrylate)、乙 烯 基 砒 咯 酮

(Vinylpyrrolidone) 、 丙 三 醇 丙 烯 酸 甲 酯 (Glycerolmethacrylate)、 甲 基 丙 烯 酸 (Methacrylate Acid) 或 酸 酯 與 類 似 物 。 用 來 清 潔 鏡 片 之 蛋 白 分 解 酵 素 ， 如 美 國 專 利 案 號 第 5,356,555 號 ， 同 樣 可 與 本 發 明 之 合 成 腐 質 酸 之 多 用 途 溶 液 相 結 合 ， 而 酵 素 的 量 與 藥 劑 的 種 類 也 可 以 與 此 專 利 相 同 。 通 常 ， 若 一 溶 液 中 合 成 腐 質 酸 的 量 約 從 0.0010w/v% 至 約 少 於 或 等 於 0.0100w/v% ， 則 可 應 用 於 隱 形 眼 鏡 上 。 依 據 本 發 明 之 方 法 所 獲 得 之 多 用 途 溶 液 ， 其 具 有 數 個 優 點 優 於 習 知 之 多 用 途 溶 液 。 其 中 ， 本 發 明 之 多 用 途 溶 液 可 具 有 相 同 或 更 大 之 消 毒 效 力 ， 並 且 戴 上 時 具 有 更 佳 之 舒 適 性 。 這 是 因 為 本 發 明 之 多 用 途 溶 液 中 的 合 成 腐 質 酸 不 具 有 細 胞 毒 性 。 此 多 用 途 溶 液 的 優 點 ， 係 因 為 合 成 腐 質 酸 的 陰 離 子 性 及 中 性 聚 合 物 本 質 。 目 前 的 隱 形 眼 鏡 多 用 途 溶 液 包 含 有 陽 離 子 消 毒 劑 ， 例 如 聚 六 甲 烯 基 雙 亞 氨 基 甲 二 胺 (polyhexamethylenebiguanide ; PHMB) 與 聚 四 級 鹽 ， 陽 離 子 聚 合 物 比 陰 離 子 聚 合 物 具 有 更 大 的 親 和 力 。 然 而 ， 依 據 本 發 明 之 方 法 所 獲 得 之 合 成 腐 質 酸 係 一 染 料 物 質 。 當 溶 液 之 濃 度 約 為 0.0025w/v% 時 ， 則 具 有 淡 棕 色 。 因 此 ， 為 了 美 觀 起 見 ， 不 是 所 有 的 溶 液 都 可 適 用 。 然 而 ， 因 為 合 成 腐 質 酸 對 陰 離 子 聚 合 物 而 言 為 中 性 ， 因 此 合 成 腐 質 酸 對 橡 膠 物 質 具 有 較 低 的 親 和 力 ， 並 且 在 適 當 控 制 條 件 下 ， 不 會 造 成 變 色 。

實驗二十二

一種隱形眼鏡多用途水溶液位於一瓶中，此水溶液可

用以消毒、保存(儲存)、清洗、潤濕、與保濕，且包含從2,5-二氫氧基苯基醋酸(尿黑酸)製備的合成腐質酸。此水溶液具有下列組成：

成份	%w/v
合成腐質酸	0.0025
乙二胺四乙酸二鈉鹽 (Edetate Disodium ; USP)	0.050
氫氧基甲基纖維	0.20
硼酸，NF	0.39
十水硼酸鈉，NF	0.20
氯化鈉，USP	0.40
Pluronic F-127	0.10
氫氧化鈉或鹽酸調整 pH 值	7.4

雖然本發明已以一較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

拾、申請專利範圍：

1.一種合成酚基聚合物的製造方法，該合成酚基聚合物之物化性質與特性具有再現性且類似於可購買到之天然腐質酸或是包含有腐質酸之土壤萃取物，包括下列步驟：

a)將選自於表一與表二之一或複數個起始有機化合物其中該些起始有機化合物至少具有一氫氧基與一碳酸基，溶於蒸餾水與氫氧化鈉其中之一的水溶液中；

b)依需要而定，將步驟 a)中所得的溶液的 pH 值調整為 8 至 11；

c)加入鹼金屬過碘酸鹽或鹼土金屬過碘酸鹽於步驟 b)的溶液中；

d)使步驟 c)的溶液的溫度保持為 35 至 80°C，且維持約 30 分鐘至 100 小時；

e)將選自於硼酸、硼酸鹽、鹼土金屬鹽類、過渡金屬鹽類、鹼金屬硫化物、鹼土金屬硫化物或過渡金屬硫化物的一種或多種物質加至步驟 d)的溶液中；

f)使步驟 e)所得的溶液靜置或攪拌約 2 至 48 小時；

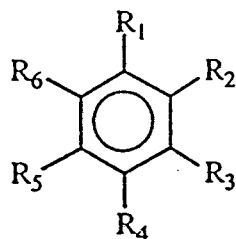
g)移除步驟 f)所得的溶液的分子直至約為 500 至 10000 道爾頓；

h)濃縮步驟 g)所得的溶液；以及

i)視所需而定，移除步驟 h)所得的溶液中的水，

其中步驟(a)中表一與表二之該些起始有機化合物如以下所列示：

表 一



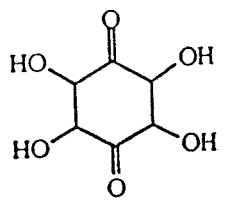
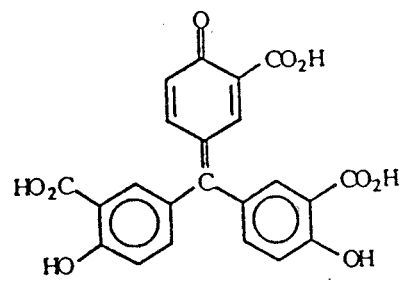
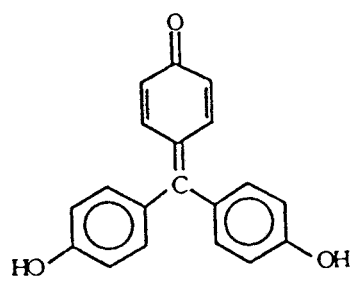
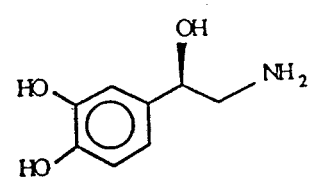
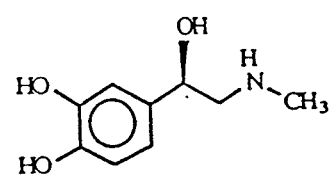
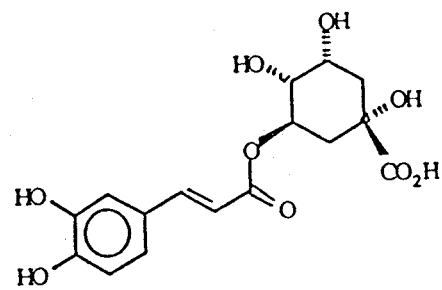
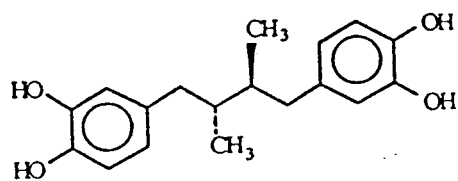
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ =

- H
- CH₃
- CH₂CH₃
- (CH₂)₂CH₃
- CH(CH₃)₂
- OH
- OCH₃
- CHO
- CO₂H
- CO₂CH₃
- CH₂OH
- CH₂OCH₃
- CH₂CHO
- CH₂CO₂H
- CH₂CO₂CH₃
- (CH₂)₂OH
- (CH₂)₂OCH₃
- (CH₂)₂CHO
- (CH₂)₂CO₂H
- (CH₂)₂CO₂CH₃
- CH(CH₃)OH
- CH(CH₃)OCH₃
- CH(CH₃)CHO
- CH(CH₃)CO₂H

續表一

- CH(CH₃)CO₂CH₃
- CH(CH₃)CH₂OH
- CH(CH₃)CH₂OCH₃
- CH(CH₃)CH₂CHO
- CH(CH₃)CH₂CO₂H
- CH(CH₃)CH₂CO₂CH₃
- CH(OH)₂
- CH(OH)OCH₃
- CH(OH)CHO
- CH(OH)CO₂H
- CH(OH)CO₂CH₃
- CH(OCH₃)OH
- CH(OCH₃)₂
- CH(OCH₃)CHO
- CH(OCH₃)CO₂H
- CH(OCH₃)CO₂CH₃
- CH(OH)CH₂OH
- CH(OH)CH₂OCH₃
- CH(OH)CH₂CHO
- CH(OH)CH₂CO₂H
- CH(OH)CH₂CO₂CH₃
- CH(OCH₃)CH₂OH
- CH(OCH₃)CH₂OCH₃
- CH(OCH₃)CH₂CHO
- CH(OCH₃)CH₂CO₂H
- CH(OCH₃)CH₂CO₂CH₃
- (CH₂)₃OH
- (CH₂)₃OCH₃
- (CH₂)₃CHO
- (CH₂)₃CO₂H
- (CH₂)₃CO₂CH₃
- CHCHOH (順式或反式)
- CHCHOCH₃ (順式或反式)
- CHCHCHO (順式或反式)
- CHCHCO₂H (順式或反式)
- CHCHCO₂CH₃ (順式或反式)
- CH₂CHCHOH (順式或反式)
- CH₂CHCHOCH₃ (順式或反式)
- CH₂CHCHCHO (順式或反式)
- CH₂CHCHCO₂H (順式或反式)
- CH₂CHCHCO₂CH₃ (順式或反式)

表 二



2.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中將步驟 a) 之水溶液之 pH 值調整為 8-11 的方法，包括加入一物質，該物質係選自於氫氧化氨水溶液、鹼金屬氧化物水溶液、鹼金屬氫氧化物水溶液、鹼土金屬氧化物水溶液、鹼土金屬氫氧化物水溶液、過渡金屬氧化物水溶液、過渡金屬氫氧化物水溶液、鹽酸、及其他無機酸所組成之族群。

3.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括將鹼金屬與鹼土金屬其中一者之硫化物加入步驟 b)所得之溶液中。

4.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括將過渡金屬硫化物加入步驟 b)所得之溶液中。

5.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括將鹼金屬與鹼土金屬其中一者之硫化物加入步驟 c)所得之溶液中。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，包括將過渡金屬硫化物加入步驟 c)所得之溶液中。

7.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中將沈澱物從步驟 f)中移除的方法包括離心法。

8.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括在步驟 g)中以一流通儀器透析步驟 f)所得之溶液，藉以使得導電度約為 200 微西門子，其中該流通儀器具有一三明治型薄膜，該三明治型薄膜之遮斷分子量約為 500-10000 道爾頓。

9.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括在步

驟 h)中使用一流通透析儀器濃縮步驟 g)之溶液，並且減少該流通儀器中滯留之溶液體積。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括使步驟 g)之溶液穿過孔徑約為 0.2-0.4 微米之過濾器中，藉以獲得一無菌溶液。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括使步驟 g)之溶液在 100-150°C 的環境中，約自動滲透 5-60 分鐘以獲得一無菌溶液。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括使步驟 h)之溶液穿過孔徑約為 0.2-0.4 微米之過濾器中，藉以獲得一無菌溶液。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括使步驟 h)之溶液在 100-150°C 的環境中，約自動滲透 5-60 分鐘以獲得一無菌溶液。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在步驟 i) 移除水之前，先將甘露糖與其他降低靜電物質其中之一者加入步驟 h)之溶液中。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在步驟 i) 中移除水的方法，包括轉動乾燥法、熱誘導蒸發法、真空乾燥法與冷凍乾燥法其中之一。

16. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中包括使步驟 i)之溶液在 100-150°C 的環境中，約自動滲透 5-60 分鐘以獲得一無菌溶液。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在步驟 g

中，包括使用管狀、毛細管狀、螺旋狀、平面狀其中之一者之複數個透析薄膜，以移除步驟 f)之溶液中的分子。

18.如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中包括使步驟 g)之溶液穿過孔徑約為 0.2-0.4 微米之過濾器中，藉以獲得一無菌溶液。

19.如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中包括使步驟 g)之溶液在 100-150°C 的環境中，約自動滲透 5-60 分鐘以獲得一無菌溶液。

20.如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中包括在步驟 h)中使用一流通透析儀器濃縮步驟 g)之溶液，並且減少該流通儀器中滯留之溶液體積。

21.如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在步驟 g)中更包括使用一流通儀器以進行透析步驟，其中該流通儀器具有一三明治型薄膜，該三明治型薄膜之遮斷分子量約為 30000-100000 道爾頓，藉以獲得低分子量約為 500-10000 道爾頓且高分子量約為 30000-100000 道爾頓之一合成酚基聚合物質。

22.如申請專利範圍第 21 項所述之方法，其中在步驟 g 中，包括使用管狀、毛細管狀、螺旋狀、平面狀其中之一者之複數個透析薄膜，以進行該透析步驟。

23.如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中包括使步驟 g)之溶液穿過孔徑約為 0.2-0.4 微米之過濾器中，藉以獲得一無菌溶液。

24.如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中包括使

步驟 g)之溶液在 100-150°C 的環境中，約自動滲透 5-60 分鐘以獲得一無菌溶液。

25.如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中包括在步驟 h)中使用一流通透析儀器濃縮步驟 g)之溶液，並且減少該流通儀器中滯留之溶液體積。

26.一種血液產物組成物，其係包括如申請專利範圍第 1 項之方法所製得之合成酚基聚合物質以及一血液產物，該合成酚基聚合物質具有抗病毒性，且每毫升之該血液產物中係包含有 10 毫克至 200 毫克之該合成酚基聚合物質。

27.如申請專利範圍第 26 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為全部人體血液。

28.如申請專利範圍第 26 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為人體血小板。

29.如申請專利範圍第 28 項所述之血液產物組成物，其中該抗病毒性足以降低一人體免疫缺陷病毒之活性。

30.如申請專利範圍第 28 項所述之血液產物組成物，其中該抗病毒性足以降低一非囊狀病毒之活性。

31.如申請專利範圍第 30 項所述之血液產物組成物，其中該非囊狀病毒為小去氧核糖核酸病毒。

32.如申請專利範圍第 30 項所述之血液產物組成物，其中該非囊狀病毒為巨大型細胞病毒。

33.如申請專利範圍第 26 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為人體血液血清。

34.如申請專利範圍第 26 項所述之血液產物組成物，

其中該血液產物為一人體血液蛋白質。

35.如申請專利範圍第 34 項所述之血液產物組成物，其中該人體血液蛋白質為人體血清白蛋白與人體血清 γ 球蛋白其中之一。

36.如申請專利範圍第 26 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為一人體血砒咯紫質因子。

37.如申請專利範圍第 36 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為因子 VIII。

38.如申請專利範圍第 36 項所述之血液產物組成物，其中該血液產物為因子 IX。

39.如申請專利範圍第 36 項所述之血液產物組成物，其中該抗病毒性足以降低一人體免疫缺陷病毒之活性。

40.如申請專利範圍第 36 項所述之血液產物組成物，其中該抗病毒性足以降低一非囊狀病毒之活性。

41 如申請專利範圍第 40 項所述之血液產物組成物，其中該非囊狀病毒為小去氧核糖核酸病毒。

42.如申請專利範圍第 40 項所述之血液產物組成物，其中該非囊狀病毒為巨大型細胞病毒。

43.一種於活體外降低血液產物中病毒活性的方法，其係將血液產物接觸具有抗病毒性之一合成酚基聚合物質，其中該酚基聚合物質係由申請專利範圍第 1 項之方法所製得。

44.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該接觸步驟包括將分離之兩個反應室之一通道中的一封閉物，在

無菌狀態下打斷，其中之一反應室含有無菌之該血液產物，另一反應室含有無菌之該抗病毒性之該合成酚基聚合物質。

45.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該接觸步驟包括將含有該抗病毒性之一無菌溶液注入該血液產物中。

46.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為人體免疫系統缺陷病毒。

47.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為 A 型肝炎病毒。

48.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為 B 型肝炎病毒。

49.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為 C 型肝炎病毒。

50.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為小去氧核糖核酸病毒。

51.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該病毒為巨大型細胞病毒。

52.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中包括將一種及數種其中之一之額外血液處理方法，用以降低病毒活性。

53.如申請專利範圍第 52 項所述之方法，其中該額外血液處理方法為溶劑/清潔劑方法。

54.一種用以治療與預防病毒所引起之人體及動物疾病

之組成物，其包括具有抗病毒性之一合成酚基聚合物質及至少一生理上可接受之載體及藥劑，其中該酚基聚合物質係由申請專利範圍第 1 項之方法所製得。

55.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該病毒為人體免疫缺陷病毒。

56.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該病毒為簡單型泡疹病毒第 I 型與第 II 型其中之一者。

57.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該病毒為小去氧核糖核酸病毒。

58.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一可注射之溶液藥劑。

59.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一局部系統之藥劑。

60.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一營養藥劑。

61.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一鼻子噴灑藥劑。

62.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一可測量藥量之吸入性藥劑。

63.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一陰部與肛門栓劑其中之一。

64.如申請專利範圍第 54 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑可用作一醫療儀器之消毒與保存之用。

65.一種用以治療與預防人體及動物細菌疾病之組成

物，其包括具有抗細菌性之一合成酚基聚合物質及至少一生理上可接受之載體及藥劑，其中該酚基聚合物質係由申請專利範圍第 1 項之方法所製得。

66.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一可注射之溶液藥劑。

67.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一局部系統之藥劑。

68.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一營養藥劑。

69.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一鼻子噴灑藥劑。

70.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一可測量藥量之吸入性藥劑。

71.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑為一陰部與肛門栓劑其中之一。

72.如申請專利範圍第 65 項所述之組成物，其中該生理上可接受之藥劑可用作一醫療儀器之消毒與保存之用。

73. 如申請專利範圍第 72 項所述之組成物，其中該醫療儀器為一隱形眼鏡。