博新药业专利与专有技术资料

加拿大博新药业集团

Panagin Pharmaceuticals Group Inc.

本技术资料包括加拿大博新药业集团（以下简称“博新药业”）的专利技术资料（含两项核心技术简介、达玛烷苷元组方优异的多重生理药理功能和安全性评价、博新药业近30 年技术研发历程、已授权专利证书目录、产品证书目录、论文目录）和专有技术资料。此外，公司尚拥有大量细胞实验、动物实验、人体临床应用试验研究的技术资料，若需要查询，可随时提供。

专利技术（Patent）是通过向世界各国申请专利授权保护、可对外公开的技术，专利技术的国际通行规则均有授权保护期，即在保护期内，除非专利拥有者特许授权转让，否则他方不得仿制，保护期满，他方即可合法仿制，医药行业的典型例子如抗癌药紫杉醇，专利保护期满后，各国均可合法仿制。专有技术（Know-how）则是完全不公开的技术，即不申报专利，由于不申报专利，若技术拥有者无意向他方授权转让，他方根本无从 know-how（不知道怎样），国际上的典型例子如饮料业的可口可乐，其配方未申报专利，也不向他方授权转让，他方也就无法仿制。博新药业的技术系统由专利技术和专有技术两方面组成，分别简介如下：

一、专利技术

（一）选择性代谢物复方药物开发技术简介

选择性代谢物复方药物开发技术（Selective Metabolites Compound Drug，SMCD），是一种通过检测天然植物原形药物在体内的吸收或代谢产物来开发其精华素药物的先进技术。

1．中药的短板

中药的治疗价值已经得到了世界的广泛认可，但在西方仍很难打入主流药品市场，原因在于中药常是多种化合物的组方，化学成分和理药药效不明确。正是由于中药化学成分的高度复杂性，阻碍了融入西方现代主流医学。

2．SMCD 基本原理

现今已知，许多中药的药效通常是通过其在体内的代谢产物来发挥的。受此启发，加拿大飞马药业成功地创立了“选择性代谢物复方药物开发技术”（简称“SMCD”技术）。SMCD 技术基于一个基本原理：在中药复杂的化学成分中，只有被吸收入血液的成分是可能有药效作用的。

3．SMCD 技术要点

该技术是从分析研究口服中药之后体内血液或靶器官中中药成分的代谢产物入手，然后，以中药材料为原料，将这些代谢产物在体外重新转化合成、分离、组合、并优化，组成一个精华素组方。

SMCD 技术是一种有效的中药现代化方法。代表作为提取自五加科植物（中国人参、西洋参、三七等）的“达玛烷苷元组方” （Dammarane sapogenins）。

利用 SMCD 技术，还可以在天然植物中发现新的药用单分子化合物实体，把筛选的先导化合物作为候选药物进行新药开发。

其关键技术已于 2004 年申请专利并已获得美国、欧盟、加拿大、中国、日本、印度、新加坡、台湾等全球主要国家和地区授权保护。

（二）口服制剂生物利用度提高技术简介

1．胃肠环境影响药物吸收率

口服给药方式是药物或营养物最常用和最方便的给药途径，药物口服后经过胃肠道的吸收方式，由胃肠道系统吸收进入血液。然而，从天然产物中开发的许多药物或营养物，在开发其口服剂型时，由于这些药物或营养物的理化特性（如亲脂性或亲水性、药物的溶

解度与溶解速度)，以及受到胃肠道吸收过程中的许多不利因素（如 PH 值、胃肠液、胃肠蠕动、肠道菌群等）的影响，许多药物或营养物在人体内的整体吸收率低、生物利用度较差，因而限制了药物或营养物的生理活性作用。

2．OBET 技术独辟蹊径

口服制剂生物利用度提高技术（Oral Bioavailability Enhancement Technology，OBET）通过改变口服药物的吸收途径来提高整体生物利用度。经过实验验证，能够达到理想的高生物利用度，为实现药物疗效提供了有力的保障。

OBET 技术包括一系列的组合物配方及其应用技术，使得药物或营养物在被吸收前得到保护而不受胃肠环境液的影响和分解，能够以药物或营养物在原型和溶解的分子状态下，在胃里被大量吸收，从而减少或避免影响药物在肠道吸收的各种制约因素。

3．OBET 技术要点

该方法通过将药物或营养物溶解于有机溶媒中，然后加入抗酸保护剂来增强活性成分在胃酸环境下的稳定性，使得含有有效治疗剂量的药物或营养物不被胃液和肠道环境所分解、破坏、和析出。同时，根据 OBET 设计的剂型能够使药物主要在胃部大量被吸收，改变口服药物或营养物大部分在肠道吸收的传统途径，极大地提高了口服药物或营养物的整体吸收率和生物利用度，有效地提高了药物的治疗作用，其关键技术已于 2005 年申请专利并已获得多国授权保护。

4．皂苷类常规制剂吸收率差

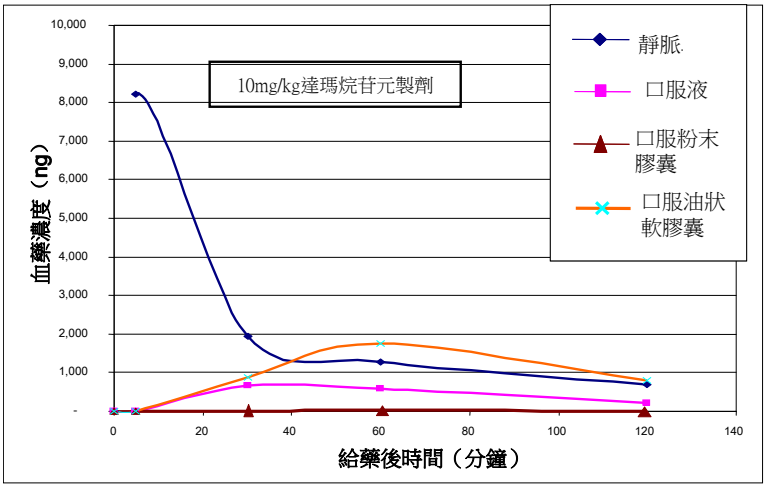
在天然植物中提取的药用活性成分有相当一部分属于皂苷和其代谢物，如人参皂苷、三七皂苷，以及达玛烷苷元等。这些活性成分具有多种的药理作用，并具有多靶向性的特点，已被广泛用于治疗各种疾病。然而，药物的代谢动力学已经证实，这类皂苷类药物，由于其特殊的理化特性，由常规方法制备的口服剂型内的有效成分容易在胃肠道内分解、破坏、和析出，使得这类药物在人体内的整体吸收率差、生物利用度低，一般低于 5%，限制了药物的疗效和作用。

5．OBET 技术使皂苷类制剂吸收率飞跃提高

采用 OBET 技术，可大幅提高皂苷及苷元类药物的口服生物利用度。比如脂溶性的苷

元类化合物在胃里，一旦遇到胃液便会结晶析出，完全不能被吸收，OBET 技术对制剂各种成分的配方进行优化组合，并设计了特有的助溶和保护配方，增加了皂苷及苷元在胃肠道内的稳定性，并且把药物的吸收途径由肠道转移到胃，从而大大增加了皂苷和苷元类药物的吸收利用度。

为了证明 OBET 技术的有效性，我们把由 OBET 技术生产的制剂与其它的常规剂型作生物利用度比较，如下面的血药浓度与时间分布曲线图所示：达玛烷苷元的口服粉末胶囊吸收度最差；达玛烷苷元口服液较粉末胶囊的吸收度稍有提高；通过 OBET 技术制备的达玛烷苷元口服软胶囊的生物利用度大大提高，在给药 40 分钟以后，血液中的药物浓度甚至超过静脉制剂的药物浓度。因此，达玛烷苷元的口服软胶囊的生物利用度非常令人满意，与常规口服剂型比较，吸收利用度提高 60-70%，完全达到临床用药的要求。



（三）达玛烷苷元组方优异的多重生理药理功能

大量离体细胞研究、在体动物研究、人体临床应用研究证实，公司独家研发的全球专利元素达玛烷苷元组方（Dammarane sapogenins）具有如下优异的多重生理药理功能：

1．可在人体生命源头上刺激各级各类干细胞增殖、分化，以补充和修复各组织和脏器老化死亡或受损的功能细胞（体细胞），增强和维持干细胞-功能细胞机制的活力，从而达到细胞整体功能的动态平衡。

公司与台北体育大学运动生理研究所所长郭家骅教授团队合作的“达玛烷苷元组方抗衰老/老化机理研究”、“提高运动生理机能研究”，获得“中华民国”国家科学委员会产学

研合作基金项目资助。项目进行了深入的细胞研究、大鼠研究、人体应用研究。本合作研究项目的突破性发现是搞清楚了达玛烷苷元组方可修复损伤不严重的细胞，或促使损伤严重的细胞凋亡，并促进自体干细胞增殖、分化，补充各脏器和组织死亡的体细胞，在细胞水平上验证了达玛烷苷元组方刺激干细胞增殖的机理，对于慢性病康复、抗衰老/老化药物开发具有重要的基础理论支持意义。

2．增强细胞在非正常条件下的活力。在细胞过氧的情况下（例如激烈体育运动、高强力体力劳动等），可抗氧化；在缺氧的情况下（同样是激烈体育运动，或高强度脑力劳动，或高原旅游等）可耐缺氧，从而达到氧化与抗氧化的氧化应激平衡。这已由中国医学科学院药用植物研究所药理毒理研究中心刘新民教授团队开展的动物实验研究获得证实，并作为公司向中国国家食药监总局申报达玛烷苷元组方制剂产品 CaresengRH 进口保健食品的抗缺氧功能数据依据。

3. 双向调节机体免疫功能，可根据机体状况增强或降低免疫力，维护免疫平衡。这已经过公司与台北医学大学医学系合作，由微生物及免疫学科课题组李岳伦博士主持的“西洋参达玛烷苷元调节免疫功能”的动物实验研究获得证实。

此外，公司科学家及全球科学界的大量研究（已发表的学术论文、研究报告、科技新闻综述等）还证实了达玛烷苷元组方具有如下优异功能：

4．活化细胞新陈代谢。可通过调节各种酶的活性，活化细胞对糖类、脂类的代谢，减少肝脏合成过多的胆固醇，提升高密度胆固醇，降低低密度胆固醇。

5．逆转变异细胞，使其向良性分化，或令其凋亡。并能逆转癌细胞对化疗药物的耐药性，可保护因癌症放化疗引起的组织和器官损伤，从而达到对放化疗增效、减毒的效果。

6．可增强细胞对磨损其生命的元凶“自由基”的代谢，从而减少和阻止细胞的损坏，使细胞向生理性寿命延伸。

7．可消解因代谢失调、免疫失调、内分泌失调引起的各类细胞炎症因子导致的细胞炎症。

8．基于如上所述之达玛烷苷元组方多方面的生理药理功能，通过创新的现代中医药食疗康复疗法的组合应用，使得高血压综合症、慢性心衰综合症、慢性肾衰综合症、代谢障碍综合症、系统疾病造成的神经损害综合症、神经系统变性综合症等常见慢性病患者获得改善益处；使得癌症患者延长生存期，提高生活质量，提高治愈率；使得亚健康群体改

善体质，提高健康水平，防癌防病。

（四）达玛烷苷元组方的安全性评价

1．提取物原材料已列入中国国家“药食同源（药食两用）”目录

中医古来就有“药食同源”之说，但古人“药食同源”的含义较笼统，不乏含有对人体有毒物质，而中国政府卫计委新近公布的药食同源（药食两用）目录，则有明确的标准，简言之，安全性第一。这是因为食物的安全性要求高于药物，药物的安全性指对人体的有害作用必须做到“明确、可控”，而食物则是“长期大量食用也不会产生危害”，凡药食两用者，皆以食物的安全性为标准。人参、三七能列入药食同源目录，说明人参和三七不论做为食物还是药物，都是安全的。

从另一方面看，人类应用人参、三七已有悠久的历史，人参、三七在中国被誉为“百草之王”，具有大补元气、强身健体的优异功效，西洋参在西方也被推崇为“万能之药”、“总体的治疗”，千百年来的应用史证明了人参和三七的有效性和安全性。而用现代科学方法提取的达玛烷苷元组方精华素，又将人参和三七的功效推向一个新的台阶、发挥到极致。原材料是安全的，一般而言其提取物也是安全的。由于提取物是精华素，我们仍十分慎重地做了安全性实验：

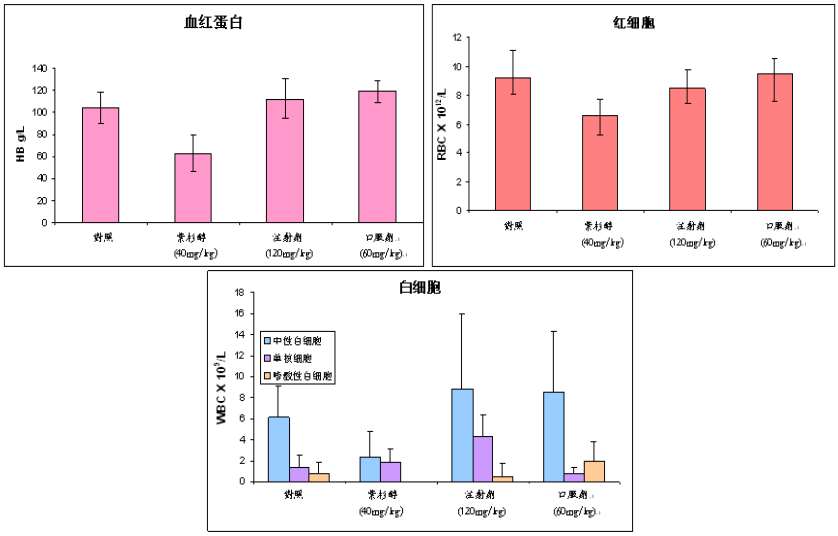
短期给小鼠口服人用剂量的 600 倍，没有出现不良反应，属实际无毒。动物长期安全性试验结果表明，给大鼠长期口服人用剂量 50 倍，不会引起心、肝、肾功能及血象改变，也不会出现神经系统毒性。

2．达玛烷苷元组方产品对骨髓的作用实验

达玛烷苷元组方医疗产品与大多数的化疗药物相比更安全，对造血系统没有毒性（下图）。与对照组相比，一线化疗药物紫杉醇(Taxol)单纯注射组（40mg/kg），动物存活率仅为28%；血红蛋白，红细胞总量和白细胞总数均有明显减少（$P<0.01$，$P<0.05$），说明紫杉醇对体内骨髓造血系统有毒性作用。

而达玛烷苷元组方医疗产品静脉注射组（120mg/kg）和口服组（60mg/kg），动物存活

率为100%。血红蛋白，红细胞总量及白细胞分类均无异常。与对照组相比，血红蛋白和红细胞总量反而略有升高。在这二组的血涂片中可见到有核红细胞，说明红细胞有增殖，从而证明达玛烷苷元组方医疗产品对体内骨髓造血系统没有抑制作用。



达玛烷苷元组方医疗产品与其他抗肿瘤药物对骨髓的毒性比较

（五）博新药业二十多年技术研发历程

1．从药入手

博新药业至今走过了二十多年技术研发路程。

技术研发发端于对祖先留下来的中药遗产的强烈兴趣，鉴于中药一直不被世界通用医学承认，我们试图从浩如烟海的中药中提取出最为有效的活性物质，与现代通用医学接轨。在研究实践中，一个最基本的问题时时困扰着我们：中药的活性物质何其之多，究竟哪一种最有药效？随机提取盲目性大，普遍提取则工程量太大，都不可取。

终于，新的思路启发了我们。我们研究了传统复方中药在体内的代谢过程，发现绝大部分植物成分都被排除出体外，只有极小部分（低于 1%）被吸收入血，这些被吸收入血的成分可能是有药效的；这些有效成分通常是代谢后的产物；吸收入血液的中药成分有相互协同的作用，这种协同作用是中药多靶向性的药理基础。

于是，博新科学家们设想，能不能运用现代生物高科技在体外模拟人体胃肠消化吸收

过程，提取最为有效的代谢后药用活性物质？经过反复试验探索，终于获得成功，创立了“代谢法”之 SMCD 技术平台和对代谢法锦上添花的 OBET 技术平台。

获得技术突破后，我们又认真审视的中国传统经验医学，将目标瞄准老经验中药性较强、应用最普遍、安全性最高的药食同源中药材，选定五加科植物族（中国人参、西洋参、三七、绞股蓝等），提取其最有效的药用活性物质，获得了“达玛烷苷元组方”。

2．达玛烷苷元组方抗癌研究

我们对达玛烷苷元组方的药理药效作用研究，最初集中于抗癌上，做了大量实验室细胞研究、动物研究和人体临床应用研究，对达玛烷苷元抗癌机理的研究居世界领先水平。2003 年 4 月，加拿大国家研究署（National Research Council）对博新药业关于达玛烷苷元肿瘤抑制机制机理的研究成果进行了国家级专家评审及鉴定，决定将该项目列为国家级重点科研项目，（项目编号#502821），获加拿大国家研究署拨款支持。2003 年 11 月，达玛烷苷元抗癌产品临床前和临床研究工作又通过加拿大联邦政府组织的三轮国家级鉴定，被列为国家级重点临床科研项目（项目编号#517826），获加拿大工业部（Industry Canada）资助。

从 2005 年起，博新药业与格鲁吉亚共和国国家肿瘤中心（前苏联 5 大国家级肿瘤中心之一）合作开展达玛烷苷元组方抗癌新药系列临床试验研究，该系列临床试验研究严格遵循国际通行的 GCP 标准（Good Clinical Practice，药物临床试验研究规范，权威性相当于制药业的 Good Manufacturing Practice ，药物生产规范，即 GMP 标准），获得临床有效性和安全性的可靠数据。2009 年 9 月，达玛烷苷元组方 HemoMexI 静脉注射剂、HemoMexS（即 Careseng®SG2）口服软胶囊经格鲁吉亚共和国劳动卫生部药监局严格审查认证，获批为癌症标准疗法处方药，同时 Lipo-Aid（即 Careseng®MK）、Cardio Guard（即 Bioseng®#1）二种药物获批为心脑血管治疗非处方药物；Lipo-Aid、Bioseng®#1 二种药物获亚美尼亚共和国卫生部批准为心脑血管治疗非处方药；2010 年 5 月，HemoMex（即 HemoMexI）静脉注射剂获乌兹别克斯坦共和国卫生部批准为癌症标准疗法处方药。此外，有 33 种产品获得加拿大卫生部“天然健康产品”（Natural Health Products，相当于中国药监局审批的“保健食品”）证书，其中 Careseng®RH 获得中国食品药品监督总局进口保健食品证书。

与此同时，博新药业还与全球诸多著名大学与研究机构合作进行基础和临床研究，例如：加拿大的不列颠哥伦比亚大学（ＵＢＣ）、ＢＣ省肿瘤中心（ＢＣＣＡ）、西门菲莎大学（ＳＦＵ）、温哥华总医院（VGH），美国加利福尼亚大学洛杉矶分校（ＵＣＬＡ）肿瘤中心，中国国家中医药管理局、北京大学未名生物工程集团有限公司、中国医科院药用植物研究所、中国医科院实验动物研究所、军事医学科学院、北京中医药大学、江西中医药大学、南京医科大学、中日友好医院、解放军福州总医院、上海医药工业研究院、台湾大学、中国医药大学、台北体育大学、阳明大学、台湾三军总医院、荣民总医院、长庚医院，日本天然产物工业协会（NATURAL PRODUCTS INDUSTRY ASSOCIATION, JAPAN），瑞士ＡＥＳＫＵＬＡＰ肿瘤中心，格鲁吉亚共和国国家肿瘤中心，乌兹别克斯坦共和国国家肿瘤中心、亚美尼亚共和国国家肿瘤中心，等等。

3．由药而医

在对达玛烷苷元组方抗癌研究取得阶段性成果后，我们又根据达玛烷苷元组方优异的多重生理药理功能，将注意力集中于慢性病治疗上。在临床应用实践中，我们掌握了达玛烷苷元组方治疗诸如高血压综合症、慢性心衰综合症、慢性肾衰综合症等重大且普遍的慢性病的有效方法，在慢性病治疗领域，我们的方法能达到“解”的效果，即能让器官功能彻底衰竭之前的患者向康复方向逆转，恢复健康，而目前世界通用医学的治疗手段则只能“缓”不能“解”，即只能控制疾病而不能让患者向康复方向逆转。

基于我们独有方法解慢性病的有效性，我们产生了将现代中医推向世界、成为和西医地位同等的世界通用医学的强烈愿望。在研发达玛烷苷元组方现代中医慢性病临床医疗康复方法的同时，我们还与台湾大学、台北体育大学、阳明大学合作开展达玛烷苷元/次苷组方抗慢性心衰、抗慢性肾衰、抗老化、增强运动生理机能的临床前研究，取得了一系列重要进展，简要介绍如下：

（1）达玛烷次苷的增强运动耐力与抗运动疲劳作用研究

合作方：台北体育大学

合作内容与结果：在动物和人体试验中，测试达玛烷次苷对运动耐力以及运动疲劳的作用。目前完成的数据表明：达玛烷次苷能够增强大鼠的肌力（无氧运动能力）；在机理研究中，发现这个作用与达玛烷次苷增强胰岛素敏感性、促进葡萄糖进入细胞有关。另外

也发现，服用达玛烷次苷后，运动后血液的氧化指标如 TBAR、脂肪氧化以及自由基水平降低，动物肝脏中的抗氧化物如 Catalase、SOD 等指标升高。在人体研究中，也证实了达玛烷次苷的优良抗氧化作用。

（2）达玛烷次苷的抗衰老/老化研究

合作方：台北体育大学

资助方：已获“中华民国”国家科学委员会产学研合作基金资助

合作内容：通过大鼠的自然衰老模型，给予达玛烷次苷的干预治疗，观察大鼠的衰老过程和死亡曲线。同时观察与衰老相关的其他指标，例如血糖和胰岛素抵抗、自由基产生与氧化应激水平、运动能力等。目前已取得具有突破意义的重大进展。

（3）达玛烷苷元对慢性肾病的干预

合作方：台湾阳明大学生理系

资助方：申请“中华民国”国家科学委员会产学研合作基金

合作内容：大约有 10%的人群最终会发生慢性肾病，目前，如何有效预防和治疗慢性肾病仍是一个棘手问题。通过大鼠模型，观察达玛烷苷元对于肾脏缺血再灌输损伤的治疗作用。同时也将研究达玛烷苷元对慢性肾衰（通过缺血/再灌注损伤的延长观测、以及糖尿病小鼠的慢性肾损伤模型）的作用。

（4）达玛烷苷元的抗心衰作用研究

合作方：台湾大学医学院

资助方：申请“中华民国”国家科学委员会资助

合作内容：冠心病逐渐成为东方人群的一个常见病，由此产生的并发症例如心肌梗死、心衰等，严重影响病人的生活质量，甚至缩短寿命。本研究将在猪的缺血-再灌注引起的心衰模型中，给予达玛烷苷元干预，然后观测其对心律失常、血液动力学（心输出量/CO、每搏输出量、血压等）的作用。本研究为将来申请抗心衰药物准备药效学研究资料。

中国大陆方面，博新药业科学家与北京中医药大学合作开展“基于多肽数组技术的芪归银方延缓耐药物质基础及作用机制研究”，为 2011 年国家自然科学基金批准项目，项目批准号/研究代码：81102777/H2803。此外，还与中国医科院药用植物研究所、实验动物

研究所、航天员训练中心及其它相关部门合作开展“应激损伤保护”、“耐缺氧、抗疲劳、抗辐射”等项目的应用研究。

（六）专利证书目录

截至 2013 年 9 月，博新药业已获得 14 项全球专利，见下表：

美国 ：

1. 专利号 US 6,888,014 B2　　授权时间 2005 年 5 月 3 日。
2. 专利号 US 6,949,523 B2　　授权时间 2005 年 9 月 27 日。

加拿大：

3. 专利号 CA 2454799　　授权时间 2009 年 12 月 22 日。

欧盟：

4. 专利号 1414843　　授权时间 2007 年 9 月 13 日。

中国：

5. 专利号 ZL02820659.2　　授权时间 2007 年 11 月 10 日。
6. 专利号 ZL03819192.X　　授权时间 2008 年 6 月 10 日。
7. 专利号 ZL02817551.4　　授权时间 2008 年 10 月 10 日。
8. 专利号 ZL200510024262.2　　授权时间 2011 年 1 月 27 日。
9. 专利号 ZL200410084849.8　　授权时间 2011 年 8 月 31 日。

日本：

10. 专利号：特许第 4464679 号　　授权时间 2010 年 2 月 26 日。

印度：

11. 专利号 236326　　授权时间 2009 年 10 月 22 日。

新加坡：

12. 专利号 P-No. 96495　　授权时间 2006 年 5 月 31 日。

13. 专利号 P-No. 95428　　授权时间 2007 年 1 月 31 日。

台湾：

14. 专利号 I340646　　授权时间 2011 年 3 月 14 日。

（七）药品证书目录

HemoMexI 静脉注射剂，主要成分中国人参达玛烷苷元组方，用于癌症患者放化疗后骨髓抑制恢复治疗，在格鲁吉亚共和国有两个药品证书号：1. No.R - 001176 (100 mL)；2. No.R - 004978 (50 mL)；3. HemoMex（即 HemoMexI）乌兹别克斯坦共和国药品证书号：B-250-95 No.16410。

დანართი 1 / Appendix 1

დამტკიცებულია
საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და
სოციალური დაცვის მინისტრის
2009 წლის 1 იანვრის
№4/ნ ბრძანებით

საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო
სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტო

სამკურნალო საშუალებების სარეგისტრაციო მოწმობა

MINISTRY OF LABOUR, HEALTH AND SOCIAL AFFAIRS OF GEORGIA
State Regulation Agency for Medical Activities

REGISTRATION CERTIFICATE of PHARMACEUTICAL PRODUCT

№რ / №R – 001176

„პეგასუს ფარმაცევტიკალს გრუპ ინკ." (კანადა)

"PEGASUS PHARMACEUTICALS GROUP INC. " (Canada)

(Pharmaceutical Product Manufacturer, country, and/or License Holder, country)

ჰემომექსი™
100მლ 2000მგ/100მლ ი.ვ. საინფუზიო ხსნარი მინის ფლაკონში.

HemoMexl™
Solution 100ml 2000mg/100ml for I.V. infusion in glass vial.

(Product Trade Name with dosage, form, concentration and number of units in package)

დამარანული საპოგენინები
Dammarane Sapogenins

(International Non-proprietary Name (INN))

სარეგისტრაციო მოწმობის გაცემის საფუძველი:
Registration certificate is issued based on :

სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოს უფროსის

20 09 წლის 28 სექტემბრის № 588/ო ბრძანება
№ 588/o Order of 28 th of September 20 09

of the Head of the State Regulation Agency for Medical Activities

რეგისტრაციის მოქმედების ვადა 17.11.2013 წ. Registration is valid [illegible]

სამედიცინო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების სააგენტოს უფროსი
Head of State Regulation Agency for Medical Activities

Customer: Ministry of Health, Labour and Social Affairs of Georgia
Executor: LTD "Vesta 07"
MFG registration №04-1857

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ Б-250-95 № 16410

Выдано настоящее удостоверение фирме

"Pegasus Pharmaceuticals Group Inc.", Канада

в том, что в соответствии с порядком, установленным Министерством здравоохранения Республики Узбекистан, Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники зарегистрировало лекарственное средство под названием

HemoMex™

в виде лекарственной формы раствор для инфузий 2000мг/100мл по 100 мл (флаконы)

Настоящее регистрационное удостоверение действительно в течение пяти лет и не является обязательством в закупке данного лекарственного средства.

4. HemoMexS 口服软胶囊，为 HemoMexI 口服剂型，用于对化疗增效、减毒，格鲁吉亚共和国药品证书号：No.R - 001177。

5. Cardio Guard（西洋参总皂苷）口服软胶囊，心脑血管治疗非处方药，格鲁吉亚（乔治亚）共和国药品证书号：No.R-001178。

6. Lipo-Aid（即 CaresengMK,参曲酵素，主要成分人参多糖与红曲）口服软胶囊，心脑血管治疗非处方药，格鲁吉亚共和国药品证书号：No.R-001179。

7. Bioseng#1（西洋参总皂苷）口服软胶囊，心脑血管治疗非处方药，亚美尼亚共和国药品证书号：N 9156。

8. Lipo-Aid 口服软胶囊，心脑血管治疗非处方药，亚美尼亚共和国药品证书号：N 9013。

（七）加拿大天然健康产品证书目录

公司文文件编号	产品名称	剂型	加拿大卫生部字号	批准日期
P-PL-01	CaresengSG2	软胶囊	NPN80003035	Mar.21,2007
P-PL-02	CaresengRH 活力参	软胶囊	NPN80003041	Apr.21,2007
P-PL-03	AllerQ,Bioseng#1	软胶囊	NPN80003083	Apr.02,2007
P-PL-04	CaresengSG 善福	软胶囊	NPN80003184	Apr.19,2007
P-PL-05	Careseng40	软胶囊	NPN80003196	Apr.20,2007
P-PL-06	CaresengBFG 百福	软胶囊	NPN80004028	Sep.18,2007
P-Pl-07	CaresengPRV	软胶囊	NPN80003184	Nov.06,2007
P-PL-08	CarasengDV	软胶囊	NPN80006146	Jun.16,2008
P-PL-09	NutroProMV 盈葆综合	软胶囊	NPN80009884	Apr.29,2009
P-PL-10	Careseng Bioseng 百傲参	软胶囊	NPN80016209	Feb.25,2010
P-PL-11	CaresengPSG	软胶囊	NPN80017020	Mar.24,2010
P-PL-12	CaresengDH 益立元	软胶囊	NPN80018952	May25,2010
P-PL-13	CaresengDH-plus 益立元 2	软胶囊	NPN80018899	May20,2010
P-PL-14	HemoMexS	软胶囊	NPN80021166	Aug.10,2010

P-PL-15	CaresengRH-Plus 活力参 2	软胶囊	NPN80029258	Jan.27,2012
P-Pl-16	CaresengBSG 生立元	素食胶囊	NPN80012096	July28,2009
P-Pl-17	CaresengBVG 力福宝	素食胶囊	NPN80012103	July28,2009
P-PL-18	CaresengBFG-Plus 百福 2	素食胶囊	NPN80015170	Dec.10,2009
P-PL-19	CaresengBEG 蓓福宝	素食胶囊	NPN80015172	Dec.17,2009
P-PL-20	CaresengPEG	素食胶囊	NPN80015900	Feb.12,2010
P-PL-21	NutroProFit 盈葆聚糖	素食胶囊	NPN80020587	July 07,2010
P-PL-22	CaresengDEG 恒丽元	素食胶囊	NPN80031269	Apr.04,2012
P-PL-23	CaresengDSG 优立元	素食胶囊	NPN80032282	May18,2012
P-PL-24	NutroProM 盈葆多元	片剂	NPN80006242	Jun.20,2008
P-PL-25	NutroProV 盈葆多维	片剂	NPN80012215	July31,2009
P-PL-26	NutroProO 盈葆优化	片剂	NPN80029456	Feb.08,2012
P-PL-27	NutroProH 盈葆植物精华	片剂	NPN80031868	May01,2012
P-PL-28	NutroProE 盈葆酵素	片剂	NPN80034182	July29,2012
P-PL-29	PandiMex 博迪克	液体	NPN80003195	Apr.20,2007
P-PL-30	951 Diamond	液体	NPN80010013	May14,2009
P-PL-31	CelProSG-DP 赛葆 善福滴丸		NPN80025083	Apr.28,2011
P-PL-32	CelProBFG-DP 赛葆 百福滴丸		NPN80025467	May21,2011
P-PL-33	CelProPNG-DP 赛葆 祈福滴丸		NPN80031605	Apr.20,2012

（八）中国进口保健品证书

公司文件编号	产品名称	中国药监局字号	批准日期
P-IL-01	CaresengRH	国食健字 J20130011	2013.12.13

中文名：科尔兴人参软胶囊 ，批准保健功能：提高缺氧耐受力。

2019 年办理了延续注册手续。

（九）博新药业已发表论文目录

公司文档编号：P-E-01　　ASCO （美国临床肿瘤医学会） 2002 年会

INITIAL FORMAL CLINICAL STUDIES WITH THE GINSENG EXTRACT CARESENG®® 人参提取物 CARESENG®（科尔兴®）的初步正式临床研究

公司文档编号：P-E-02　　ASCO 2003 年会

AntiCancer pharmacology of careseng, a natural product of ginseng，从人参发展而来的自然药物科尔兴的抗癌药理 Proc Am Soc Clin Oncol 22: page 888, 2003 (abstr 3571)

公司文档编号：P-E-03　　ASCO 2004 年会

Aglycone Protopanaxadiol, a ginseng saponin inhibits P-glycoprotein and sensitizes chemotherapy drugs on multidrug resistant cancer cells. 无糖原人参二醇(一种人参皂苷)抑制 P 糖蛋白并且敏化多药耐药癌细胞对化疗药物的敏感性 Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 22, No 14S: 9663

公司文档编号：P-E-04　　ASCO 2005 年会

A Pilot Study of Safety and Efficacy of Pandimex with or without Paclitaxel in the Treatment of Advanced Solid Tumors. Pandimex（博迪克）单独使用以及与 Paclitaxel（紫杉醇）合用对晚期实体肿瘤治疗安全性及有效性的先导研究 Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II: 3188

公司文档编号：P-E-05　　AACR （美国肿瘤研究协会）2003 年会

Aglycon ginsenosides induce apoptosis in cancer cells via activating caspases.人参苷元通过激活半胱氨酸蛋白酶诱导癌细胞凋亡

公司文档编号：N-P-06　　AACR 2004 年会

2983 An aglycon ginsenoside induces apoptosis and blocks p-glycoprotein in multidrug resistance cancer cells. 2983 人参苷元诱导多药耐药癌细胞凋亡并阻断 P-糖蛋白。

公司文档编号：N-P-07

国际癌症杂志 International Journal of Cancer 2002

Cytotoxicity and synergistic effect of careseng on cancer cells 科尔兴对癌细胞的细胞毒和协同作用 International Journal of Cancer 2002 Volume 100, Issue S13

公司文档编号：N-P-08　　癌症生理药理杂志 Can J Physiol Pharmacol. 2004

Can J Physiol Pharmacol. 2004 Jul;82(7):431-7. Rh2,a compound extracted from ginseng, hypersensitizes multidrug-resistant tumor cells to chemotherapy. 从人参中提取的 Rh2 增加多药耐药肿瘤细胞对化疗的敏感性

公司文档编号：N-P-09

J Urol. 2006 May;175(5):1926-31. Rh2 synergistically enhances paclitaxel or mitoxantrone in prostate cancer models. Rh2 在前列腺癌模型中协同增强紫杉醇或米托蒽醌

公司文档编号：P-E-10　　Cancer （癌症杂志，美国）2007， Antiestrogenic Effect of 20S-Protopanaxadiol and Its Synergy With Tamoxifen on Breast Cancer Cells. 20S-原人参二醇的抗雌激素样作用以及和他莫昔芬对乳腺癌细胞的协同作用

Cancer 2007 Volume 109 Issue 11, Pages 2374 - 2382

公司文档编号：P-E-11　　J. Nat. Prod.（美国天然产物杂志）2007

20S-Protopanaxadiol-Induced Programmed Cell Death in Glioma Cells throughCaspase-Dependent and -Independent Pathways. 20S-原人参二醇通过caspase-依赖及非依赖途径诱导脑胶质瘤细胞发生程序性细胞死亡（凋亡）J Nat Prod. 2007 Feb; 70(2):259-64.

公司文档编号：P-E-12 中国中西医结合学报 2006

吸收与代谢后寡单体复合药物

公司文档编号：P-E-13 The Province （加拿大 BC 省省报）2006.5　对博新药业抗癌产品的报导

二、专有技术

博新药业未申报专利的专有技术主要包括：

（一）多种天然植物精华素组方

二十多年来，博新药业研发了许多天然植物精华素提取物组方，除了申报专利的达玛烷苷元组方及其制备技术外，公司尚拥有多种用于解已病和治未病的天然植物精华素组方未申报专利，公司将根据产业化进程投入实际应用，将产生可观的经济和社会效益。

（二）达玛烷苷元组方解已病、治未病方法

达玛烷苷元组方现代中医医疗康复方法作为博新药业的专有技术，具体应用方法是不对外公开的。本方法的特点是具有明确的量-效关系，包括：

1．产品的量-效关系

与“概念产品”不同，我们的现代中医医疗康复方法应用的是“有效产品”，这个有

效产品建立在如下基础上：

（1） 运用基于人体消化吸收最有效性的“代谢法”提取、特殊工艺保护消化吸收，有效活性物质成分含量、口服生物利用度双高；

（2） 人体应用的量-效关系明确，可控可测，具有医学统计学意义。

2．疗程的量-效关系

产品是有效产品，但在产品的具体应用中，用什么产品组合？每次需要应用多大剂量？一个疗程需要多长时间？我们也是经过不断探索才总结出来的。这个经过验证的量-效关系疗程，可以标准化，可以用现代通用医学的检测检验手段来测验，即：在一个医疗周期内（正在进行放、化疗的癌症患者随放、化疗周期，其他慢性病病症和亚健康改善 12 周），可用生理指标、病理指标、体征指标检测和观察到明显的改善变化，生理和病理指标包括：血常规指标、尿常规指标、生化指标、心功指标、肾功指针、血压指针、影像学数据、以及生物标记物等其它相关指针数据；体征指标包括体力增强、疼痛减轻、呼吸功能改善、睡眠改善等等。持续应用本医疗方法，可持续缓解、改善疾病，向康复方向逆转，最终达到疾病康复的目的，使身体恢复健康。当器官恢复正常功能，身体恢复健康，即可停止医疗康复疗程，改为对身体的保健调理。