



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94100999.8

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31/715

[43]公开日 1995年8月9日

[22]申请日 94.2.7  
 [71]申请人 中国科学院生物物理研究所  
 地址 100101北京市朝阳区大屯路15号生物物理研究所  
 [72]发明人 陆传宗 宋兰芝 徐秀璋  
 严敏官 侯桂珍 房月华

[74]专利代理机构 北京科龙专利事务所  
 代理人 韩小雷

A61K 38/02

说明书页数:           附图页数:

[54]发明名称 一种抗艾滋病毒的复合物

[57]摘要

本发明涉及一种抗艾滋病毒的复合物，该复合物含有多聚次黄嘌呤核苷酸；多聚胞嘧啶核苷酸和至少一种抗艾滋病的药物。本发明的复合物中的各成分原来的功能得到发挥，甚或加强，而毒性还减弱，可有效且低毒地杀灭艾滋病毒。

# 权 利 要 求 书

---

1、一种抗艾滋病毒的复合物，其特征是含有多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸和至少一种抗艾滋病的药物。

2、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是其中多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸的分子量为8-11S。

3、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是其中抗艾滋病的药物选自抗菌素、激素、蛋白质、维生素、核酸、生物碱、多糖类、有机酸类、金属离子、中草药或它们的混合物。

4、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是其中抗艾滋病的药物为抑制逆转录酶抗还原病毒的抗菌素。

5、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是抗艾滋病的药物选自利福平、曲张链霉素、天花粉蛋白、或它们的混合物。

6、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是含有氯化钠—磷酸缓冲液。

7、一种如权利要求6所述的复合物，其特征是所述缓冲液为0.1M NaCl—0.006M PH6.5-7.5磷酸缓冲液。

8、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是每毫升复合物含1mg分子量为8-11S的多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸、1-5mg利福平或曲张链霉素，其余为0.1M NaCl—0.006M磷酸缓冲液。

9、一种如权利要求1所述的复合物，其特征是每毫升复合物含1mg分子量为8-11S的多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸、0.05-0.33mg天花粉蛋白、0.1-1mg利福平，0.05-0.33mg 膦乙酸其余为0.1M NaCl—0.006M磷酸缓冲液。

# 说 明 书

## 一种抗艾滋病毒的复合物

本发明涉及抗艾滋病毒的复合物，特别是一种含有多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸（简称PolyI:C）的复合物。

艾滋病(AIDS)是人体免疫缺陷综合征，由艾滋病毒(HIV-1)感染人体，破坏人体免疫系统的功能，使人体失去免疫防御能力，致使人体易受各种病毒、细菌的感染，危害生命。目前所用抗艾滋病毒药物有AL721; Amphotericin analogs; Ararol, Ararone; Foscanet; Suramin; Ribavarin; HPA23; Antirenre oligodeoxynucleotide; AZT; Dideoxynucleotides; Ampligen; 疫苗; 干扰素; 天花粉; 中草药等，现有的这些药物都存在着疗效差、有些毒性大、功能单一等缺点，只能延长AIDS病人一点寿命。由于艾滋病毒侵入人体后其基因已整合到人细胞基因组中，要将艾滋病毒彻底清除出去是不易的，目前只能设法研究一些抑制艾滋病毒和阻断一些病毒和细菌对人体的感染的药物，使人与艾滋病毒和平共处。有实验证实，疱疹病毒、支原体和某种杆菌是艾滋病毒携带者转化成AIDS的重要辅助因子。如上所述，看来单分子药物和疫苗对艾滋病是无能为力的，为有效地抑制艾滋病，必须发明多功能的复合药物(或多种药配合使用)。

本发明的目的是提供一种抗艾滋病毒的复合物。

本发明的复合物含有多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸和至少一种抗艾滋病的药物。

所述抗艾滋病的药物包括抗菌素，激素，蛋白质，维生素，核酸，生物碱，多糖类，有机酸类、金属离子，中草药等。所述抗菌素优选抑制逆转录酶抗还原病毒(retrovirue)的抗菌素。

所述抗艾滋病的药物还包括干扰病毒的侵袭过程、抑制蛋白质和核酸合成的药物等。

所述抗艾滋病的药物还包括和CD4受体结合的药物和CD4受体的抗体等。

所述抗艾滋病的药物优选利福平，曲张链霉素，天花粉

蛋白。

本发明的复合物还可加入一种缓冲液，优选加入氯化钠—磷酸缓冲液。

本发明的复合物中的多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸（即PolyI:C）是一种广谱抗病毒药物，免疫调节剂，干扰素诱导剂，并能诱导抗肿瘤坏死因子、一些细胞激动素和某些酶类，抗支原体，具有多种功能。我们发现，PolyI:C与一种抗艾滋病的有效药物结合后，各成份不仅能保留原来的功能，甚至还得到了加强；而毒性不仅不增加，甚至还减弱；所用剂量可相对减少。

PolyI:C分子量优选为8-11S（S为离心机沉降常数），它能诱导出干扰素而毒性又不太大，使其和一种或多种具有抑制逆转录酶（或其它抑制艾滋病毒途径）的抗艾滋病毒药物结合，得到一种低毒的并有调节免疫功能、广谱抗病毒、抗肿瘤、诱导高活性的干扰素、杀灭艾滋病毒的具有多种功能的抗艾滋病毒药物，用于预防和治疗艾滋病。

下面用实施例对本发明进行更详细地说明。

#### 实施例1

制备多聚次黄嘌呤核苷酸：多聚胞嘧啶核苷酸和卡那霉素的复合物，电子显微镜观察到该复合物为网状结构。生化试验证明卡那霉素和PolyI:C结合后熔化温度（ $T_m$ ）大幅度升高（从 $65^\circ$ 上升到 $87^\circ$ ），能抑制核酸酶的降解，能诱导干扰素。说明它们结合后，还保留它们在结合前的各种生物功能特性，而毒性并不增加，反而降低。该复合物是一种很好的抗疱疹病毒、抗肿瘤、调节免疫的药物。

#### 实施例2

如下配制两种制剂：

(1) 1mg分子量为8-11S的PolyI:C加1-5mg利福平，再加磷酸缓冲液至总体积1ml，所述缓冲液为0.1M NaCl—0.006M 磷酸缓冲液，PH6.5-7.5，优选PH7.2。

(2) 1mg分子量为8-11S的PolyI:C加1-5mg曲张链霉素，再加上上述磷酸缓冲液至总体积1ml。

在体外试验：用MT-2细胞作为靶细胞以AZT为对照。上(1)、(2)制

得的药物在0.4ug/ml浓度(以PolyI:C计算)就开始有抑制HIV-1病毒作用。当达到6.3ug/ml时就能100%杀灭HIV-1病毒。当用到50-100ug/ml时对未感染病毒的细胞并不产生毒害,并能诱导比较强的干扰素,对5只小白鼠注射此药物(按PolyI:C计算每只200ug),没有死亡,而且小白鼠表现活跃,皮毛发亮。而AZT对照组早就表现出毒性,同样浓度最好的结果为只能达到98%的杀灭作用,由于毒性大,不可能应用此浓度达到最佳效果。单独用PolyI:C只有约40%的抑制效果。

### 实施例3

配制下列两种制剂:

(1)1mg分子量为8-11S的PolyI:C加入0.05-0.33mg(如0.33mg)天花粉蛋白,0.05-0.33mg(如0.33mg)膦乙酸(PAA),0.5-1mg(如0.67mg)利福平,和磷酸缓冲液至总体积1ml,所述磷酸缓冲液优选为0.1M NaCl—0.006M磷酸缓冲液PH6.5-7.5(如PH7.2)。

(2)1mg分子量为8-11SPolyI:C加入0.05-0.33mg(如0.33mg)天花粉蛋白,0.1-1mg(如0.33mg)利福平,和上述磷酸缓冲液至总体积1ml。

在体外用人T淋巴细胞系H9为靶细胞,病毒为HIV-1,取10TCID<sub>50</sub>的HIV-1病毒液0.3毫升,同1:500稀释的所述(1)、(2)制得的药液2.7毫升于室温下作用5分钟,然后取其0.5ml加至正常的H9细胞培养物中,观察其致细胞病变作用(CPE),观察5天,初步证明1:500稀释的上述两种药液都对10TCID<sub>50</sub>的HIV-1病毒有一定的抑制或杀灭作用。体外抑制逆转录酶活性试验说明在复合物中具有同一作用功能的药物有叠加,协同作用,也能测定到诱导的干扰素。

上述方案及实例仅起说明作用,本领域技术人员可以根据本发明进行许多改变或改进,但均不脱离本发明的实质和权利要求的保护范围。