



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101516384 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

(21) 申请号 200780026007. 9

(22) 申请日 2007. 06. 21

(30) 优先权数据

2006125085 2006. 07. 12 RU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 01. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/RU2007/000341 2007. 06. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02008/007999 RU 2008. 01. 17

(73) 专利权人 尼克雷·亚历山德罗维奇·巴杜林

地址 俄罗斯莫斯科

(72) 发明人 伏拉迪米尔·米哈伊洛维奇·普洛特

尼科夫

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

A61K 33/38 (2006. 01)

A61K 31/195 (2006. 01)

A61K 31/455 (2006. 01)

A61K 31/132 (2006. 01)

A61K 33/04 (2006. 01)

A61K 31/282 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

A61P 31/12 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1791413 A, 2006. 06. 21, 摘要.

RU 2242977 C1, 2004. 12. 27, 全文.

RU 2181050 C2, 2002. 04. 10, 全文.

RU 2114858 C1, 1998. 07. 10, 全文.

RU 2094048 C1, 1997. 10. 27, 全文.

审查员 何瑜

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

抗肿瘤、抗菌和抗病毒的药物组合物

(57) 摘要

本发明的药物组合物涉及医学和兽医学, 特别涉及具有综合抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性的药剂, 可用于生产医学和兽医用途的药剂。在第一种方案中, 本药物组合物含有 (质量百分数): 0. 016-1. 6 硝酸银, 0. 07-0. 7 α -天冬氨酸或天冬酰胺, 0. 07-0. 7 烟酸, 0. 03-1. 4 六甲撑四胺, 0. 02-5. 0 硫代硫酸钠, 其余为水 (至 100)。按照第二种方案, 本药物组合物含有 (质量百分数): 0. 016-1. 6 硝酸银, 0. 03-1. 4 六甲撑四胺或咪唑, 0. 056-5. 6 顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$ 或顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$, 0. 07-0. 7 α -天冬氨酸或天冬酰胺, 0. 07-0. 7 烟酸, 其余为水 (至 100)。该药物组合物与已知的药物组合物相比, 具有较高的抗肿瘤活性及同时具有对机体的抗菌和抗病毒的作用。

1. 含有硝酸银、六甲撑四胺、硫代硫酸钠和作为基本成分水的抗肿瘤、抗菌和抗病毒的药物组合物,其特征为,它另外含有 α -天冬氨酸或天冬酰胺和烟酸,各组分的质量%如下:

硝酸银	0.016-1.6;
α -天冬氨酸或天冬酰胺	0.07-0.7;
烟酸	0.07-0.7
六甲撑四胺	0.03-1.4
硫代硫酸钠	0.02-5.0
水	其余为水, 至 100 。

2. 含有硝酸银、六甲撑四胺或咪唑及作为基本成分水的抗肿瘤、抗菌和抗病毒的药物组合物,其特征为,它另外含有咪唑的铂化合物-顺式-[Pt(NH₃)₂Im₂]Cl₂ 或顺式-[Pt(NH₂OH)₂Im₂]Cl₂,各组分的质量%如下:

硝酸银	0.016-1.6
六甲撑四胺或咪唑	0.03-1.4
顺式-[Pt(NH ₃) ₂ Im ₂]Cl ₂ 或顺式-[Pt(NH ₂ OH) ₂ Im ₂]Cl ₂	0.056-5.6
α -天冬氨酸或天冬酰胺	0.07-0.7
烟酸	0.07-0.7
水	其余为水, 到 100 。

抗肿瘤、抗菌和抗病毒的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明提出的药物组合物（它的多种方案）涉及医学和兽医学领域，特别涉及具有综合抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性的物质，可用于生产医学和兽医用途药品的制药中。

[0002] 背景技术

[0003] 已知一种抗肿瘤、抗菌药物组合物，它包含了银化物，其中有六甲撑四胺硝酸银和四碘一六甲撑四胺（俄罗斯专利 2181050，国际专利分类第 7 版 M II K7A61K33/18，A61K33/38，2002 年）。但是，已知的这个药物组合物毒性很强，此外，水溶性也不好，因此，它不可用来制备内科的静脉注射药剂。

[0004] 还已知一种基于铂金属的抗肿瘤药物组成（俄罗斯专利 2074861，1997.03.10，M II K6 C07F15/00）及其化合物，如顺式-二氨基二咪唑二氯化铂的衍生物，它们具有抗增生和抑制细胞生长的活性（俄罗斯专利 2114858，M II K6C07F15/00，A61K33/295，1998 年）。但是，这些药物组合物也具有相当高的毒性，此外，由于抗菌性能表现出不够，所以，对机体不具有综合的作用。

[0005] 在用途、明显的综合特征和所能达到的效果方面，最接近本发明技术方案的是抑制细胞生长和抗病毒的药剂，它含（按质量百分数）：六甲撑四胺或咪唑或安替比林 -0.007-0.70；硝酸银 -0.0085-0.85；硫代硫酸钠 -0.0284-2.84 及水或生理溶液 - 至 100%（俄罗斯专利 2094048，1997 年）。

[0006] 由于使用银盐作为抑制细胞生长剂，以上指出的药剂是更先进的抗肿瘤药剂，但该原型组合物明显的缺点是抗肿瘤活性不够高，这是受硝酸银毒性限制的缘故，因为毒性对活机体产生负面影响。此外，该组合物没有解决综合治疗的问题，包括对机体的抗菌作用。并且，恶性肿瘤和白血球增生往往（在大多数情况下）伴有细菌感染，这是由于有病机体免疫系统保护功能下降，其中包括上述化学药剂有毒副作用引起的。此外，目前由于有更有效的组分，安替比林已不再生产。

[0007] 发明内容

[0008] 本发明旨在解决的主要问题，是研制出药物组合物，与已知的药物相比，具备更高的抗肿瘤活性，同时，对机体具有抗菌和抗病毒的作用。本发明附加的技术成果是降低药物对活机体的毒性作用。

[0009] 上述问题通过以下途径解决：含有硝酸银、六甲撑四胺、硫代硫酸钠和作为基本成分水的药物组成，另外还含有 α -天冬氨酸或天冬酰胺和烟酸，其组分的质量百分数如下：

[0010] 硝酸银 0.016-1.6

[0011] 六甲撑四胺 0.03-1.4

[0012] 硫代硫酸钠 0.02-5.0

[0013] α -天冬氨酸或天冬酰胺 0.07-0.70

[0014] 烟酸 0.07-0.70

[0015] 水 其余为水，到 100

[0016] 解决所提问题的另一方案是在药物组成中另外加入含咪唑的顺式-[Pt(NH₃)₂Im₂]

Cl_2 或顺式 $-\text{[Pt (NH}_2\text{OH)}_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$ 的铂化合物,以质量百分数表示的含量如下:

[0017]	硝酸银	0.016-1.6
[0018]	六甲撑四胺或咪唑	0.03-1.4
[0019]	顺式 $-\text{[Pt (NH}_3\text{)}_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$ 或顺式 $-\text{[Pt (NH}_2\text{OH)}_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$	0.056-5.6
[0020]	α -天冬氨酸或天冬酰胺	0.07-0.70
[0021]	烟酸	0.07-0.70
[0022]	水	其余为水,到 100

[0023] 实施在铂化合物基础上的本发明药物组合物,虽然提高了药剂的价格。但是达到了提高药剂抗肿瘤的活性的目的,同时降低了毒性,使得药物组合物在医学上的应用更优先考虑。

[0024] 在申请的一组发明中,增加了抗肿瘤和抑菌主要成分硝酸银的含量在 0.016-1.6 范围内,由于在该范围内加入了六甲撑四胺, α -天冬氨酸或天冬酰胺及烟酸,所以,这个药物组成的总毒性作用并不增加。按照对活机体的作用机理,以上列出的几个成分起到协同化合物的作用,降低了硝酸银的毒性作用。在本发明的第一种方案中,硫代硫酸钠就显示出了这种协同作用,在第二种方案中是六甲撑四胺或咪唑。

[0025] 在本发明的第二种方案中,铂化合物的存在也提高了它的抗肿瘤活性,同时降低了毒性,因而在医学应用上更优先考虑该药物组合物。在兽医学的应用中优先考虑第一种方案的药物组合物,因为它更加便宜。

[0026] 申请人所作的药剂的级分析能肯定,在所有可获得的专利和医学来源中,还没有能具备其综合特征与本发明的药物组合物有完全相同特征的类似物,因此,本发明符合专利的新颖性。

[0027] 为了查明与原型组合物特征相符合的特征,在该领域和相邻领域中检索了已知的解决方案,其结果是未查出与本发明特征完全相一致的解决方案。证实了所有发明特征对达到所指技术成果的怀疑和不可知。因此,可以说本发明的解决方案符合专利的创造性。

附图说明

[0028] 图 1 所示,图表形象说明与原型相比,在最小量的组分范围内,恶性细胞增生活性与本发明的药物组合物的关系。

[0029] 图 2 所示,图表形象说明与原型相比,在最佳量的组分范围内,恶性细胞增生活性与本发明的药物组合物的关系。

[0030] 图 3 所示,图表形象说明与原型相比,在最大量的组分范围内,恶性细胞增生活性与本发明的药物组合物的关系。

[0031] 本发明实施例

[0032] 为实施实例,使用了药物组合物的水溶液,包括已知的和新的组分,在它们的不同量的组合的情况下进行。

[0033] 在表 1 中反映出本发明的药物组合物对恶性细胞死亡影响的数据,证明了它的抗肿瘤活性。在表 2 中列出了本发明的药物组合物抗肿瘤活性在活机体上的数据。在表 3 中反映出本发明的药物组合物的抗菌活性。在表 4 中列出了与已知的在铂基础上的肿瘤药剂——顺铂相比的本发明的药物组合物的第一和第二种方案的毒理学试验数据。在表 5 中

列出了按本发明的第二方案的药物组合物抗病毒活性的比较数据。在表 6 中列出了本发明的第二方案的药物组合物抗肿瘤活性的评价数据。

[0034] 实施例 1

[0035] 把 0.016 克的硝酸银与 0.03 克的六甲撑四胺和 0.02 克的硫代硫酸钠混合, 加入 0.07 克的 α -天冬氨酸和 0.07 克的烟酸, 把它们都溶解在所需量的水中。溶液显示出一定的混浊度, 所得组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性的研究。

[0036] 实施例 2

[0037] 混合 1 克硝酸银、0.8 克六甲撑四胺和 3 克硫代硫酸钠, 加入 0.4 克的烟酸和 0.4 克的 α -天冬氨酸或天冬酰胺, 它们都是溶解在所需量的水中, 得到溶液, 研究它的抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性。

[0038] 实施例 3

[0039] 把 1.6 克硝酸银与 1.4 克六甲撑四胺和 5 克硫代硫酸钠混合, 加入 0.7 克 α -天冬酰胺和 0.7 克烟酸, 它们都是溶解在所需量的水中。部分试剂变成沉淀, 所得组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性的研究。

[0040] 嵌入示踪 ^3H -胸腺嘧啶核苷经 24 小时潜伏 (每分钟脉冲数) 对肿瘤细胞按本发明的药物组合物的第二方案 (包括含咪唑的铂化合物组分), 进行了抑制细胞增长的抗肿瘤活性比较, 放射性测量是在 β -计数器 Mark-III 上进行的。本发明的药物组合物抑制细胞生长活性的评价是在有 10% 牛犊胚胎血清 (2×10^5 细胞 / 毫升) 的介质 RPMI-1640 (Serva) 中培养的人 (K-562 和 HUT-102 系) 的红白细胞组织增生的细胞培养物上及肿瘤细胞嵌入 ^3H -胸腺嘧啶核苷经 24 小时和 48 小时潜伏在 Раушер 白细胞组织增生和 Эрлих 癌细胞短期培养物上进行的。

[0041] 实施例 4

[0042] 把 0.016 克的硝酸银与 0.03 克的六甲撑四胺混合, 加入 0.056 克顺式 $-\text{[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$, 加入 0.07 克 α -天冬氨酸或天冬酰胺和 0.07 克烟酸, 它们都是溶解在所需量的水中。对药物组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性研究。

[0043] 实施例 5

[0044] 把 0.016 克硝酸银与 0.03 克咪唑混合, 加入 0.056 克顺式 $-\text{[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$, 加入 0.07 克 α -天冬氨酸或天冬酰胺和 0.07 克烟酸 (组分最小含量), 它们都是溶解在所需量的水中。对药物组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性研究。

[0045] 实施例 6

[0046] 把 0.016 克硝酸银与 0.07 克六甲撑四胺混合, 加入 0.0056 克顺式 $-\text{[Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$, 加入 0.07 克 α -天冬氨酸或天冬酰胺和 0.07 克烟酸, 它们都是溶解在所需量的水中。对药物组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性研究。

[0047] 实施例 7

[0048] 把 1.6 克硝酸银与 0.7 克咪唑混合, 加入 5.6 克顺式 $-\text{[Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$ 或, 顺式 $-\text{[Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2\text{]Cl}_2$, 加入 0.07 克 α -天冬氨酸或天冬酰胺及 0.07 克烟酸 (组分最大含量), 它们都是溶解在所需量的水中。可以看出沉淀的出现和溶液的不稳定性, 对药物组合物进行抗肿瘤、抗菌和抗病毒活性的研究。

[0049] 实施例 8

[0050] 混合 1 克硝酸银、0.8 克六甲撑四胺和 4 克顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$ 或, 顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$, 加入 0.4 克烟酸和 0.4 克 α -天冬氨酸或天冬酰胺(组分最佳含量), 它们都是溶解在所需量的水中, 组分在本发明范围内的最佳比例关系时, 得到稳定、透明的溶液, 对该溶液进行抗肿瘤、抗菌活性的研究。

[0051] 实施例 9

[0052] 按照原型组合物, 把 0.0085 克硝酸银与 0.007 克六甲撑四胺混合, 加入 0.0284 克硫代硫酸钠水合物。得到透明的溶液, 对它进行抑制细胞生长和抗病毒活性的研究。

[0053] 实施例 10

[0054] 按照原型组合物, 把 0.085 克硝酸银与 0.07 克六甲撑四胺混合, 加入 0.284 克硫代硫酸钠水合物, 它们都溶解在水中, 得到透明的溶液, 对它进行抑制细胞生长和抗病毒活性的研究。

[0055] 实施例 11

[0056] 按照原型组合物, 把 0.85 克硝酸银与 0.7 克六甲撑四胺混合, 加入 2.84 克硫代硫酸钠水合物, 得到透明的溶液, 对它进行抑制细胞生长和抗病毒活性的研究。

[0057] 证实解决所提出的技术问题的所有申请实质特征的实验材料, 列于各表和图 1、图 2 和图 3 中。

[0058] 在表 1 列出了本发明的药物组合物对肿瘤细胞影响的实验结果, 由此可见, 表现出最明显抗肿瘤作用的是实施例 2 的组合物(实际上完全抑制了癌细胞)。从表 1 的比较数据得出的结论是——在组分比例量的下限, 原型组合物对试验细胞: K-562 和 HUT-102 的作用是非常小的。

[0059] 考虑到各组分在不同比例量时不同的抗肿瘤作用, 较为详细的比较本发明的药物组合物与原型组合物, 证实了在研究所有申请的各组分含量范围内的本发明的组合物时, 达到的技术效果。

[0060] 在表 2 中列出了有关研究本发明的组合物在有 Эрлих 癌的 CBA 老鼠上抗肿瘤(三次腹腔内注入, 剂量 30mg/kg) 的数据。传上 7×10^6 肿瘤细胞/老鼠后 24 小时, 开始治疗。使用本发明的组合物, 与对比(不治疗)的相比较, 可延长老鼠生命时间 2 倍。

[0061] 表 2 说明本发明的药物组合物的第一方案在体内产生的抗肿瘤活性。从表 2 数据可知, 对比中的有 Эрлих 癌的老鼠生命时间为 19.7 日, 在按本发明的组合物的第一方案治疗的情况下, 实施例 2 的组分为 53.7 日。这时, 我们已知(俄罗斯专利 2094048), 使用的原型组合物, 延长试验动物生命时间: 从 18.6 日(对比)到 41.3 日(治疗的)。因此, 原型组合物延长试验动物生命时间为 2.22 倍, 而在相似条件下进行的试验中使用本发明的药物组合物, 延长试验动物生命时间为 2.73 倍。

[0062] 因此, 与对比试验(没有医治)相比, 使用本发明的药物组合物延长老鼠生命时间 2 倍多, 与原型相比, 大大提高了抗肿瘤活性。

[0063] 抗菌和抗病毒活性:

[0064] 在浓度为 1mg/ml、10mg/ml 的细菌培养物中, 用一系列稀释的制剂方法, 确定本发明的组合物的抗菌活性。制剂顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$, 或顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$ 按定向性在提出的技术问题范围内, 具有相似的作用。为了证明本发明的药物组合物的抗病毒作用, 既使用了顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$, 又使用了顺式 $[\text{Pt}(\text{NH}_2\text{OH})_2\text{Im}_2]\text{Cl}_2$, 在温度 37°C 下微生物增

长 24 小时后的试验结果列于表 3。从表的数据可知,本发明的组合物对细菌细胞显示出明显的细胞毒素的作用,在所研究的浓度下,使细胞 100%死亡(在范围的界限上,最佳组分时为 90%,其它组分时为 50% -70%)。

[0065] 在 4 小时内用浓度为 1mg/ml、10mg/ml 的本发明组分,处理 Paymep 白细胞组织增生病毒,然后向 BALB/c 老鼠腹腔注射病毒培养液,显示出对病毒 100%致死的保护作用,未引起动物的死亡。

[0066] 组合物的最佳组分例 2 和 8 的剧毒性研究在腹腔注射浓度范围为 15mg/kg 至 120mg/kg 水溶液时,是在 BALB/c 系老鼠上做的(表 4)。30 天内观察了动物,为了进行比较,选择了顺铂临床制剂。本发明的药物组合物的毒性比这个已知试剂的毒性明显的低。

[0067] 使用本发明的组合物抑制了做试验用的动物的病毒血组织增生的发展:试验的动物死亡百分率总共为 8.5(35 中 3 个),而对比组中未经治疗(35 个)老鼠,100%都死亡。

[0068] 在表 5 中列出了本发明的药物组合物抑制病毒血组织增生实施例中,按照本发明范围内各组分最小(实施例 5)、最佳(实施例 8)和最大含量(实施例 7)的本发明的组合物的第二方案抗病毒活性的数据。从表 5 数据可知,在本发明的组合物最佳组分含量时,动物死亡的百分率是最小的,同时,组合物在本发明范围内表现出抗病毒活性。

[0069] 在表 6 中列出了研究本发明组合物在有肥大细胞 P-815 的 CBA 老鼠上抗肿瘤活性的数据(3 次腹腔注射)组成剂量为 30mg/kg 时),从表中可以看出,与对比试验(没有治疗的)相比,使用提出的组成可 3 倍延长试验动物的生命时间。

[0070] 有关最小、最佳和最大组分含量的实施例 5、8 和 7 的含铂组成抗肿瘤抑制细胞生长作用,相应示于图 1、2、3。使用浓度为 0.02mg/ml 和 0.2mg/ml 的发明组成,在相同的浓度下与原型相比较,在图上示出了嵌入 ^3H - 胸腺嘧啶核苷经 24 小时潜伏后本发明的组合物对 Paymep 白细胞组织增生作用与对比试验(脉冲 / 分钟)的比较,对比试验,即在同样条件下无含铂组成的作用培养恶性细胞为 18750 脉冲 / 分钟。从图看出,在本发明组合物的全部申请范围内(图上浅色的柱),与原型组合物(深色的)相比,存在较明显的抑制效应,能几乎抑制恶性细胞的增生。对于在实施例 5、7、8 中指出的所有组分,确定了抑制恶性细胞增生的剂量关系效应。

[0071] 从图 1 的图示看出,在使用本发明的药物组合物(组分在实施例 5 中的范围内)和原型组合物(实施例 9 中的组分),抑制细胞增长的作用(脉冲 / 分钟)为:本发明的组合物的浓度为 0.2mg/ml 时为 930,而原型组合物为 2700,在本发明的组合物的浓度为 0.02mg/ml 时为 8700,而原型组合物为 13100。

[0072] 在图 2 上列出了有最佳组分含量的本发明的组合物(实施例 8)与在组分范围内原型组合物(实施例 10)在浓度为 0.2mg/ml 时抑制细胞增长活性的比较数值,本发明的组合物的抑制细胞增长作用(脉冲 / 分钟)为 310,而对原型为 1000,在浓度为 0.02mg/ml 时,本发明的组合物为 1770,而原型为 3480。

[0073] 在图 3 列出了具有最大组分含量的本发明的组合物(实施例 7)与原型组合物(实施例 11)的抑制细胞增生活性的比较数值:在浓度为 0.2mg/ml 时,本发明的组合物的抑制细胞增长的作用为 460 脉冲 / 分钟,而对原型为 1150,在浓度为 0.02mg/ml 时,本发明的组合物为 3600,而原型为 9000。

[0074] 此外,列出了送入病毒培养液后 24 小时按疗程三次向 35 个有 Paymep 白细胞组

织增生的老鼠注射含铂组成（腹腔注射，剂量为 30mg/kg）的专门系列试验。使用本发明的含铂组合物，抑制试验动物血组织增生，生存的百分率为 90，与一组未治疗动物对比（35 个老鼠）相比，那里是 100%死亡。

[0075] 工业应用

[0076] 本发明的药物组合物（它的多种方案）具有高的抗肿瘤效果以及具有在试验动物和细胞培养物上实现综合作用的能力，同时，该药物组合物（它的多种方案）的毒性作用与已知的药剂相比，是不太明显。本发明的药物组合物（它的多种方案）可用于生产医学和兽医用途药品的制药中。

[0077] 表 1

[0078] 在玻璃试管内本发明药物组合物的抗肿瘤抑制细胞生长的活性

[0079]

死亡的细胞													
细胞种类	本发明的组合物,mg/ml						原型, mg/ml						对比
	按例 1		按例 2		按例 3		按例 9		按例 10		按例 11		
	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,1	-
K-562	65	30	100	100	100	70	29	15	90	65	85	60	8
HUT-102	50	25	100	95	100	60	24	14	80	55	70	50	7

[0080] 表 2

[0081] 有 Эрлих 癌的老鼠生命持时间（天）

[0082]

本发明的组合物（方案 1, 实例 2）	原型	对比（不治疗的老鼠）
53, 7±4, 9	44, 2±3, 1	19, 7±1, 8

[0083] 表 3

[0084] 本发明的组合物的抗菌活性

[0085]

本发明的组合物	mg/ml	抑制细菌增长			
		葡萄球菌	链球菌	肠结核杆菌	结核病细菌
按实施例 1	1	60	60	70	50
	10	100	100	100	100
按实施例 2	1	100	100	100	100
	10	100	100	100	100
按实施例 3	1	90	100	100	70
	10	100	100	100	100

[0086] 表 4

[0087] 本发明的组合物的毒性

[0088]

剂量 mg/kg	试验动物的数量			死亡动物的数量		
	按实施例 1 的申请组分(无铂)	按实施例 2 的申请组分(加入铂络合物)	顺铂	按实施例 1 的申请组分(无铂)	按实施例 2 的申请组分(加入铂络合物)	顺铂
15	5	5	5	0	0	4/80%
30	5	5	5	0	0	5/100%
60	5	5	5	0	0	5/100%
90	5	5	5	2/40%	0	5/100%
120	5	5	5	5/100%	1/20%	5/100%

[0089] 表 5

[0090] 在抑制病毒血组织增生实施例上本发明组合物的抗病毒活性(方案 2)

[0091]

试验动物死亡百分率			
按实施例 5 的申请组分	按实施例 8 的申请组分	按实施例 7 的申请组分	对比(未治疗)
20	8,5	17,1	100

[0092] 表 6

[0093] 本发明的含铂化合物组成的抗肿瘤活性

[0094]

肿瘤种类	申请组分	对比（无治疗老鼠）
肥大细胞 p-815	63, 3+4, 4	17, 0+1, 3

[0095] [0093] 技术文献

[0096] 1. 俄罗斯专利 2181050, МПК7 A61K33/18, A61K33/38, 2002 年抗肿瘤、抗菌药物组合物。

[0097] 2. 俄罗斯专利 2074861, 1997. 03. 10, МПК 6C07F15/00 铂药物

[0098] 3. 俄罗斯专利 2114858, МПК6 C07F15/00, A61K31/295, 1998 年。表现出抗增生活性的顺二氨基二咪唑, 二氯化铂衍生物及制备方法。

[0099] 4. 俄罗斯专利 2094048, МПК6 A61K33/38, 97 年 10 月 27 日出版。抑制细胞生长和抗病毒组分。原型。

脉冲 / 分钟

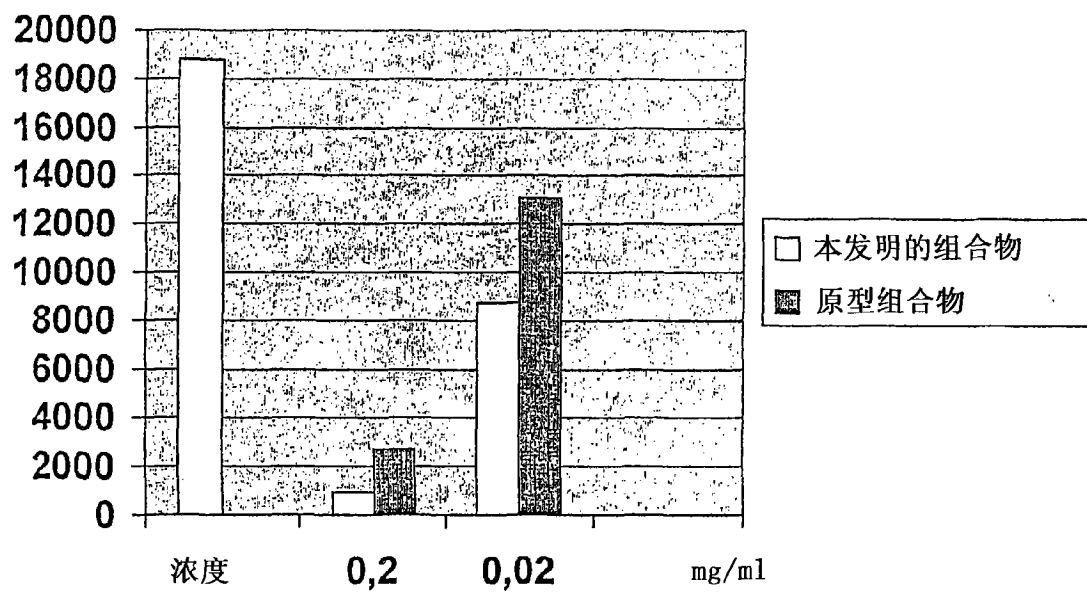


图 1

脉冲 / 分钟

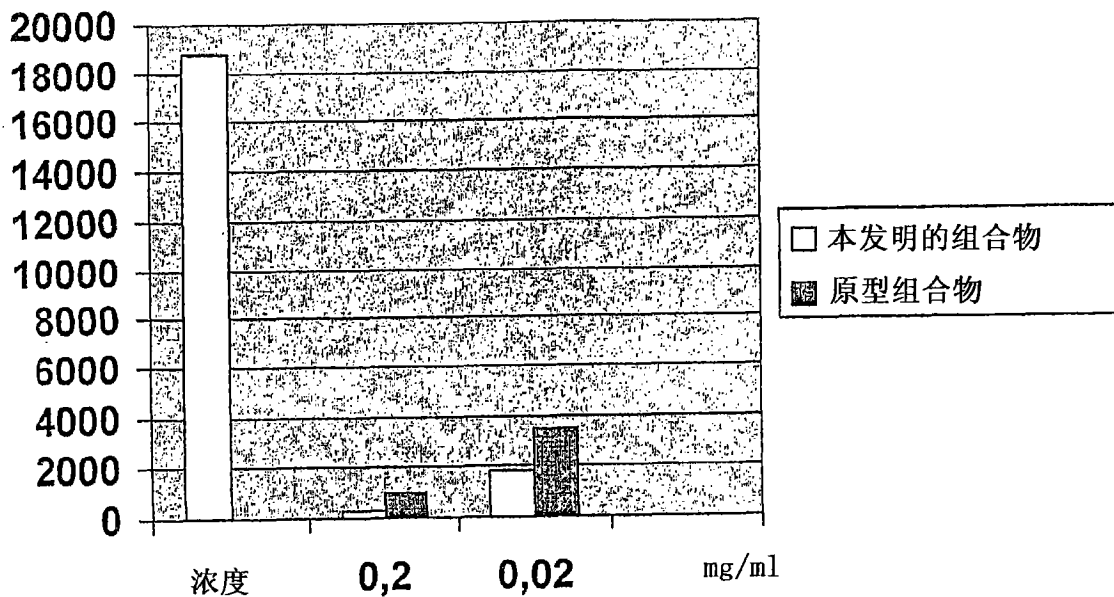


图 2

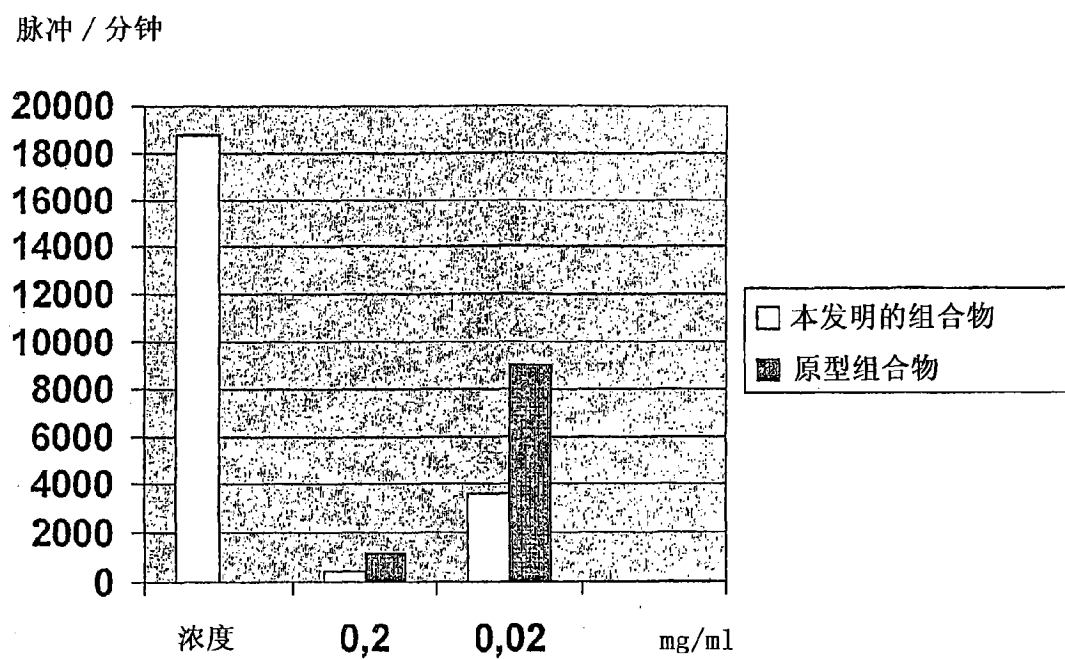


图 3