[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1114563A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93108649.3

[51]Int.Cl[6]

A61K 31/35

[43]公开日 1996年1月10日

[22]申请日 93.7.19

[30]优先权

[32]92.11.10[33]CN[31]92112734.0

[71]申请人 李泽琳

地址 100700北京市东直门北新仓18号中医研究院宿舍塔楼16-2

共同申请人 罗宜德 马 林

[72]发明人 李泽琳 罗宜德 马 林 曾 毅

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

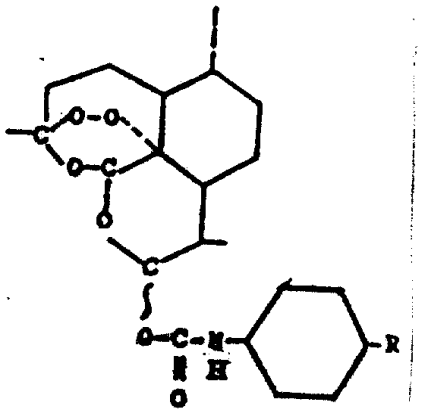
[54]发明名称 抗AIDS病毒的药物组合物

[57]摘要

本发明涉及抗艾滋病毒的青蒿素类药物，例如青蒿琥酯等，是抗艾滋病毒的高效药物，毒性低，治疗指数大，安全可靠，价廉。青蒿素类药物是我国首创的药物，具有新型结构，本类药物原仅用于抗疟疾。因此本发明是使本类药在治疗艾滋病上有突破性的进展。

权 利 要 求 书

1.含通式（I）化合物的药物组合物



其中R是H或NO_2

2.如权利要求1的药物组合物，其中式（Ⅰ）化合物占组合物总重量的0.1－5%。

3.如权利要求1的药物组合物，用于防治艾滋病。

4.如权利要求1的药物组合物，该组合物是固体制剂。

5.如权利要求1的药物组合物，该组合物是液体制剂。

6.如权利要求1的药物组合物，还含有适量中药免疫促进剂。

7.用式（Ⅰ）化合物制备防治艾滋病的药物组合物。

说　明　书

抗AIDS病毒的药物组合物

本发明涉及碳环化合物领域，特别涉及倍半萜内酯的青蒿素的衍生物二氢青蒿素苯氨基甲酸酯。

艾滋病是由艾滋病毒感染引起的一种传染性疾病导致人体免疫机能损伤性缺陷，它是一种世界性，致死性的传染性疾病。目前世界上约有2000万人感染了艾滋病毒，AIDS病期患者达600万，约有一半人已经死亡。我国也不例外，艾滋病已于1984年传入我国，目前我国已发现的HIV感染者890例，其中中国人带毒者740例，AIDS期病人5例，艾滋病者仍在不断地增加。

抗艾滋病毒药物，第一个被报导的是苏拉明(Suramin)，1985年发现AZT（叠氮胸腺嘧啶脱养核苷）等具体抗艾滋病毒的活性，1986年进行了临床研究，1987年AZT 作为第一个被美国FDA 批准用于治疗艾滋病的药物。至今世界范围内筛选的有几百种新化合物及其配方，并包括几十种天然药物和中药。到目前为止，被美国FDA 批准用于治疗艾滋病的药仅AZT、DDI（二脱氧肌苷）、DDC（二脱氧胞苷）、 天然药物和中药中天花粉蛋白(GLQ_{23})被FDA批准进行临床观察，但是这几种药都存在着不同类型的毒性，如AZT应用4－6周后，病人出现骨髓抑制，继而发展成严重贫血，单独应用6 个月后可产生耐药性，而且AZT 并不能对巨噬细胞内感染的病毒有抑制作用，因而不能消除隐患，同时价格昂贵。DDC及DDI存在对外周神经的毒性，服药6 周后即出现，应用较大剂量，既使停药一年仍然有后遗症。 天花粉蛋白在临床试用中发现了神经毒，严重者出现一时性痴呆，甚至昏迷，实验研究表明天花粉蛋白处理感染 HIV的巨噬细胞，产生和释放可溶性毒性物质，对人脑细胞有严重的破坏作用。

到目前为止在世界范围内被实验研究和评价的有几百种药物及其配方、天然药物、单味中药及复方中药中除很少数已分离了有效成分，如：日本报导甘草甜素、香菇多糖等，美国加州大学报导的紫花地丁有效成分等，而大多数均以粗提物进行实验，化合物中多为核苷，腺苷或肽类衍生物。 及至1992年在荷兰阿姆斯特丹(Amsterdam)举办的世界艾滋病大会上，仍未见药物研究有突破性进展。

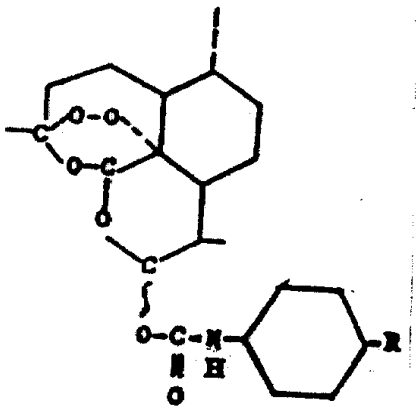
本发明目的在于：提供一种从中药中提取的化学有效成分及其衍生物，它们是毒性低、价廉的抗艾滋病类药物。克服AZT、DDI、DDC药物的缺点。 本发明的另一个目的是用式I化合物制备抗AIDS病毒的组合物。本发明还有一个目的是用式I化合物或含淡化合物的药物治疗AIDS病的应用。

说　明　书

本发明的目的是这样达到的：采用了我国具有丰富资源的中药青蒿，即植物黄花蒿(Artemisia annua L.)中提取的青蒿素 (artemisinin)，进而合成二氢青蒿素苯氨基甲酸酯在抗艾滋病毒的作用上取得突破性进展，从而本发明目的就完全达到了。

以下对本发明进行详细说明。

本发明基本结构如下：



其中R是H或NO$_2$

本发明是已知的化合物，其制备方法详细合成方法见下见文献

Xuwide Luo, Herman J.C. Yeh, Arnold Bross;

Judith L. Flipper, Anderson and Richard Gilarl

Helv. China. Acta 67, 1515-1522 1984

在本发明组合物中，式（I）化合物占该组合物重量的0.1-5%，优选1-2%。

本发明以此青蒿素类化合物对体外抗艾滋病毒作用进行了评价。

一、抗HIV病毒的实验

实验采用国际上公认的评价抗HIV药物的方法：

1.实验材料

病毒为HIV-1，该病毒是法国巴斯德研究所 Montagnier教授所赠送，实验中所用病毒量滴度为$10^{4}TCID_{50}/ml$；

细胞用CEM细胞以保存HIV-1病毒，由本实验室传代培养；

药物为二氢蒿素苯氨基甲酸酯。阳性对照药 AZT，各种药液原液浓度均为1mg/ml。

2. 实验方法

a. 将新鲜培养的MT4细胞(5 X 10^5ml)与病毒液（10^4TCID$_{50}$/ml）共同培育，CO2 培养箱中37℃作用 1－1.5小时，以RPMI 1640完全培基（含10%小牛血清及抗菌素） 洗去未与细胞结合的病毒，以完全培基校正浓度备用。

实验于96孔板中进行，每孔中加入0.1 ml上述感染病毒的 MT4细胞悬液，然后加入0.1 ml不同浓度的药液。另设阳性药 AZT对照组，同时还设无药液的病毒对照（仅有病毒感染的MT4细胞），每个浓度的药液设两孔。试验组和对照组于37℃下CO2培养箱中培养，三天后换药液六天后进行下列实验观察；

b 细胞生长情况观察：以胎芬兰染色法（Trypan blue dye)观察各组活细胞量；

c 病毒 P24抗原表达的测定：以免疫酶法检查病毒抗原表达，即用带圆孔的载玻片各组细胞分别涂于孔内，每个药物浓度涂两孔，冷丙酮固定，并滴加抗 HIV阳性血清，在37℃下CO2培养箱中培养30分钟后，以PBS洗三次，再滴加酶标 SPA与上述同样条件培育30分钟，以 PBS洗三次，然后置于底物液中染色2－3分钟，蒸馏水洗清玻片，在显微镜下观察，正常细胞为无色带有病毒的细胞呈棕红色。

3.结果判定

病毒对照组涂片见许多明显的棕红色细胞。

AZT $1x10^{-1}$ $1x10^{-2}$ $1x10^{-3}$各组完全不见桃红色细胞，表明方法可靠，所用记号如下：

"－"　表示全孔未见阳性细胞；

"±"　表示全孔仅有1－2个可疑阳性细胞；

"＋"　表示全孔有2－3个阳性细胞；

实验重复两至三次。

结果表明有杀灭艾滋病毒的作用，而最低有效浓度达0.5ug/ml结果如表，

表一　二氢蒿素苯氨基甲酸酯对HIV-1的作用（MT4细胞）

药物＼浓度	$1 X 10^{-1}$ (50ug／ml)	$1 X 10^{-2}$ (5ug／ml)	$1 X 10^{-3}$ (0.5ug／ml)	$1 X 10^{-4}$ (0.05ug／ml)
二氢青蒿素苯氨基甲酸酯	－	－	－	±
AZT	－	－	－	／

本发明的活性成分可以配制成任何常的规制剂形式包括固体形式和液体形式，固体制剂可以是例如：片剂、胶囊剂、栓剂、微型胶囊、粉剂、颗粒散、透皮软膏、脐敷膏等；液体制剂可以是例如：口服液、合剂、注射用油针剂、粉针、水针、肌肉注射或点滴输液等。