

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410047571.7

A61K 31/465

A61K 9/20

A61K 9/48

A61K 9/10

A61K 9/08

A61P 25/16

//(A61K31/465,31:353,

[11] 公开号 CN 1704056A

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[22] 申请日 2004.5.26

[21] 申请号 200410047571.7

[71] 申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区北沙滩大屯路 15 号

[72] 发明人 赵保路

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 姜兆元

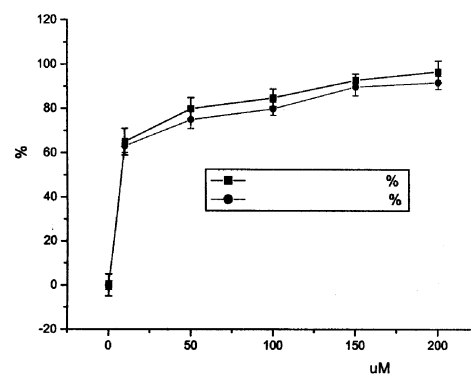
31:355,31:375)

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 4 页

[54] 发明名称 一种抗帕金森症 (PD) 复合制剂

[57] 摘要

本发明的目的在于提供一种由尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 组成的用于治疗帕金森综合症有效的复合制剂药物和提供一种治疗帕金森综合症的药物复合制剂的方法。本发明药物复合制剂的特征在于含有尼古丁、茶多酚、维生素 E、维生素 C 和添加物,按照其不同比例组成的一种用于临床治疗帕金森综合症的复合制剂药物。



- 1、一种用于临床治疗帕金森综合症的药物复合制剂，其特征在于含有尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C。
- 2、根据权利要求 1 所述的药物复合制剂，其特征在于剂型为胶囊或片剂
5 或口服液。
- 3、根据权利要求 2 所述的药物复合制剂，其特征在于胶囊,以每粒胶囊 300 毫克计，有效成分为 10%，其它添加葛根粉，胶囊含有尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C,按其组分重量比例是 1:3:3:3 或 0.5:1.5:3:5 或 0.3:2.7:3:4。
- 4、根据权利要求 2 所述的药物复合制剂，其特征在于片剂,以每粒片剂 300
10 毫克计，有效成分为 10%，其它添加葛根粉，片剂含有尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C,按其组分重量比例是 1:3:3:3 或 0.5:1.5:3:5 或 0.3:2.7:3:4。
- 5.根据权利要求 2 所述的药物复合制剂，其特征在于口服液，将组合药物溶解在 10%的蜂蜜中，有效成分为 10%，口服液含有尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C，按其组分重量比例是 1:1.7:0.3:7 或 0.3:2.4: 0.3:7 或 0.5:1.2:
15 0.3:8。
- 6、根据权利要求 1-5 所述的药物复合制剂，任选其中一项在制备用于临床治疗帕金森综合症的药物中的应用。

20

25

30

一种抗帕金森症(PD)复合制剂

技术领域:

- 5 本发明属于西药领域。具体地讲,涉及一种治疗帕金森综合症的尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 的药物组合及其制备方法。

背景技术:

10 目前全球人口老龄化的趋势日益明显。随着新世纪的到来,我国老龄化社会已经是活生生的现实:现在我国 60 岁以上的老人有 1.26 亿,到本世纪中叶,将达到 4.1 亿。我国是在社会、经济不太发达,各地区发展水平又不平衡的情况下进入老龄社会的,这种社会矛盾将给我国带来比发达国家更多更严重的一系列医疗和社会问题。目前老龄问题得到了全社会的广泛关注。因而深入研究衰老,特别是脑衰老和其相关的疾病,例如帕金森综合症(Parkinson's disease, PD)、弥漫性大脑萎缩症(Alzheimer, AD)和克雅氏症(Jakob-Creutzfeldt)等疾病,显得尤为迫切。在分子细胞水平上研究与脑衰老相关的人类重大疾病的发病机理,寻求有效的预防和治疗药物和方法,不仅可以提高老年人的生活质量,减轻家庭和社会的负担,更可以为人类在新的世纪中破译脑的奥秘,最终战胜脑疾病提供重要的线索和依据。

20 帕金森症(Parkinson's disease, PD)是老年人群中发病率很高的一种神经系统退行性疾病,是以震颤、肌肉僵直、活动起动困难和姿势反射丧失为特征的综合症,于 1871 年由英国医生帕金森报道而得名。原发性帕金森症始发于 50-60 岁之间,发病率和患病率随年龄的增长而逐渐增加。最新的一项流行病学调查表明:PD 在 55 岁以上的人群中的发病率为 1.4%,而在 75 岁以上的老人为占 3.4%^[1]。PD 的主要病理特征为选择性的黑质和纹状体多巴胺(DA)能神经元的减少、丧失和黑质-纹状体束的病理性改变,从而引起运动障碍。本病在临床上呈慢性进展性进程,逐渐致残,后期丧失活动能力,体质逐渐下降,生活不能自理,并
30 可以导致心肺并发症而死亡。更为严重的是,至今尚无有效成熟的药物

或方法能阻止和逆转 PD 病情的发展。

发明内容:

鉴于上述的原因, 寻求一种新的药物治疗帕金森症的问题当前有着迫切的需要。为此, 本发明的目的就在于提供一种由尼古丁、茶多酚和 5 和维生素 E 和 C 组成的用于治疗帕金森症有效的组合药物。本发明的另一个目的在于提供一种制备用于临床治疗帕金森症的组合药物的方法。

本发明提供的一种有效的用于治疗帕金森症的药物组合是由尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 以如下所述的不同比例组成的。

10 其中, 所述的不同比例组成是指尼古丁: 茶多酚: 维生素 E: 维生素 C 的重量比例组成, 其中药物组合的剂型为胶囊和片剂药物复合制剂的药物重量比为:

尼古丁: 茶多酚: 维生素 E: 维生素 C 的重量比为

1:3:3:3 或 0.5:1.5:3:5 或 0.3:2.7:3:4。除有效药物成分外, 胶囊和片剂 15 中还含有添加剂。

具体以每粒胶囊 300 毫克计, 有效药物成分为 10%, 其它添加葛根粉。片剂中所含有的添加剂为淀粉, 其有效药物成分和重量比例与胶囊复合制剂相同。

20 复合制剂口服液的配置是将组合药物溶解在 10%的蜂蜜中, 有效成分比为:

尼古丁: 茶多酚: 维生素 E: C 的重量比为

1:1.7:0.3:7 或 0.3:2.4: 0.3:7 或 0.5:1.2: 0.3:8。

应当指出的是, 上述重量比例组成是本发明的各组分之间优选的比例、不排除适当调整它们之间的比例也能达到本发明的目的。其计量方式 25 都按重量方式计算。上述涉及的药物复合制剂的组分是市场可以采购到的药用级的产品。

本发明所提供的上述的抗帕金森综药物组合制剂, 经过细胞和动物实验, 探明作用机理, 多次临床实验证明, 具有以下功能特征和效果:

30 1、 抗帕金森症药物组合制剂对自由基的清除作用

- 2、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞活性的保护作用
- 3、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡的保护作用
- 5 4、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内产生活性氧的抑制作用
- 5、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内钙增加的抑制作用
- 6、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化的抑制作用
- 10 7、 抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导大鼠旋转运动的抑制作用

至今为止，还未发现有任何一种与本发明药物组合有关的相同的报道。

15

附图说明：

图 1、抗帕金森症药物组合制剂对自由基的清除作用

图 2、抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞活性的保护作用。1、对照 PC12 细胞；2、300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理海马细胞；3、先用 1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞；4、先用 10 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞。*与 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞相比 P<0.05。

25

图 3、抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡的保护作用。利用荧光技术测定的抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞核的断裂和细胞凋亡的保护作用。A、对照；B、对照+6 羟多巴 6-OHDP；C、对照+6 羟多巴 6-OHDP +抗帕金森症复合制剂。

30

图 4 抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内产生活性氧的抑制作用。1、对照 PC12 细胞；2、300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞；3、先用 1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞；4、先用 10 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞。*与 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞相比 P<0.05。

图 5、抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内钙增加的抑制作用。1、对照 PC12 细胞；2、300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞；3、先用 1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞；4、先用 10 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞。*与 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞相比 P<0.05。

图 6、A、抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化的抑制作用；B、抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化产生活性氧的抑制作用。

具体实施方式：

以下通过实施例来进一步阐明本发明组合药物的制备方法。

实施例 1、抗帕金森症复合制剂胶囊的制备：每粒 300 毫克，有效成分为 10%，其它添加葛根粉。尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 的重量比例为：

1:3:3:3

0.5:1.5:3:5

0.3:2.7:3:4

实施例 2、抗帕金森症组合药物口服液的制备：将组合药物溶解在 10% 的蜂蜜中，有效成分为 10%。尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 的重量比例为：

1:1.7:0.3:7

0.3:2.4:0.3:7

0.5:1.2:0.3:8

- 5 **实施例 3**、抗帕金森症组合药物片剂的制备：每片 300 毫克，有效成分为 10%，其它添加剂为淀粉。尼古丁、茶多酚和维生素 E 和 C 的重量比例为：

1:3:3:3

0.5:1.5:3:5

10 0.3:2.7:3:4

试验例 1、阐明本发明组合药物的效果。

1、抗帕金森症药物组合制剂对自由基的清除作用

- 15 自由基，特别是活性氧自由基，如羟基、超氧阴离子自由基，是引起帕金森症的重要因素。抗帕金森症复合制剂对羟基、超氧阴离子自由基有明显清除作用。由图 7 可以看出，抗帕金森症复合制剂对羟基和超氧阴离子自由基的清除作用的 IC50 几乎是一样的，大约为 7 μ M。从总趋势看，抗帕金森症复合制剂对超氧阴离子自由基的清除作用比对羟基的清除作用略强（图 1）。
- 20

2、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞活性的保护作用

- 25 6 羟多巴 6-OHDP 诱导神经细胞活性降低是引起帕金森症的重要表现。抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞活性有明显的保护作用。用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞 24 小时细胞活力只有大约 40%；先用 1 μ M 抗帕金森症组合药物预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞活力恢复到大约 55%；先用 10 μ M 抗帕金森症组合药物预处理再用 50 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞活力恢复到大约 65%。（图 2）。
- 30 说明抗帕金森症复合胶囊对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞活性有明显

的保护作用。

3、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡的保护作用

5 6 羟多巴 6-OHDP 诱导神经细胞凋亡是引起帕金森症的重要特征。抗
帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡有明显的保护
作用。用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞 24 小时细胞凋亡；先用
1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞
凋亡受到一定抑制；先用 10 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M
10 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞凋亡得到明显抑制。（图 3）。说明抗帕金森
症复合胶囊对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡有明显的保护作用。

4、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内产生活性氧的抑制作用

15 细胞内产生活性氧是引起帕金森症的重要因素。抗帕金森症复合制剂
对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内产生活性氧有明显抑制作用。用
300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理 PC12 细胞 24 小时细胞内产生活性氧增加大
约 100%；先用 1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-
OHDP 处理，细胞内产生活性氧降低大约 15%；先用 10 μ M 抗帕金森症复
20 合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞内产生活性氧降低
大约 25%。（图 4）说明抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12
海马细胞内产生活性氧有明显的抑制作用。

5、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内钙增加的抑制作用

25 细胞内钙增加是 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞凋亡的重要表现。抗
帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内钙积累有明显抑
制作用。用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理海马细胞 24 小时细胞内钙积累
增加大约 100%；先用 1 μ M 抗帕金森症复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟
多巴 6-OHDP 处理，细胞内钙积累降低大约 38%；先用 10 μ M 抗帕金森症
30 复合制剂预处理再用 300 μ M 6 羟多巴 6-OHDP 处理，细胞内产生活性氧降

低大约 50%。(图 5) 说明抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导 PC12 细胞内钙增加有明显的抑制作用。

6、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化的抑制作用

5 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化产生活性氧自由基是 6 羟多巴 6-OHDP 引起帕金森症的重要机理。将抗帕金森症复合制剂与 6 羟多巴 6-OHDP 共同培养，可以明显抑制 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化和有效清除自氧化产生的活性氧自由基。(图 6) 说明抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 自氧化有明显的抑制作用

10 7、抗帕金森症药物组合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导大鼠旋转运动的抑制作用

将 6 羟多巴 6-OHDP 注射到大鼠脑黑质部位，可以引起大鼠帕金森症，用大鼠旋转运动可以测定。将抗帕金森症复合制剂预先喂食大鼠，可以明显 6 羟多巴 6-OHDP 诱导大鼠旋转运动。说明抗帕金森症复合制剂对 6 羟多巴 6-OHDP 诱导大鼠旋转运动有明显的抑制作用。

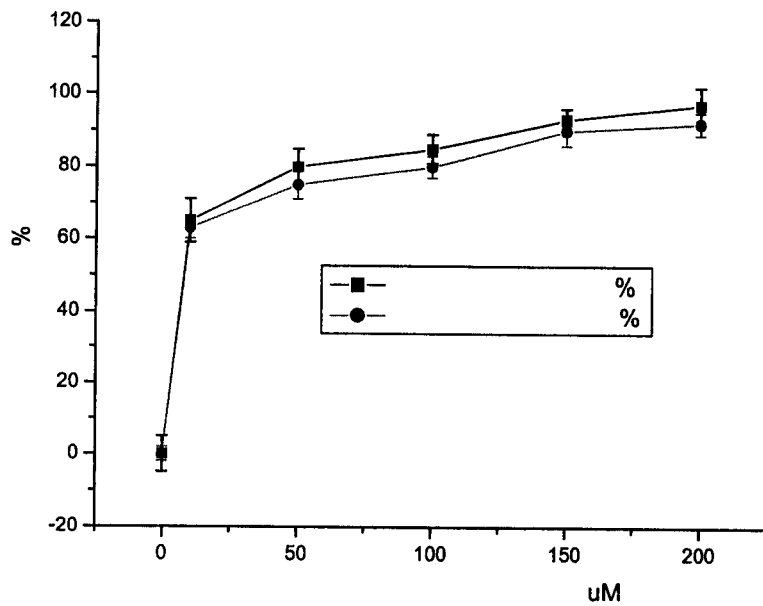


图 1

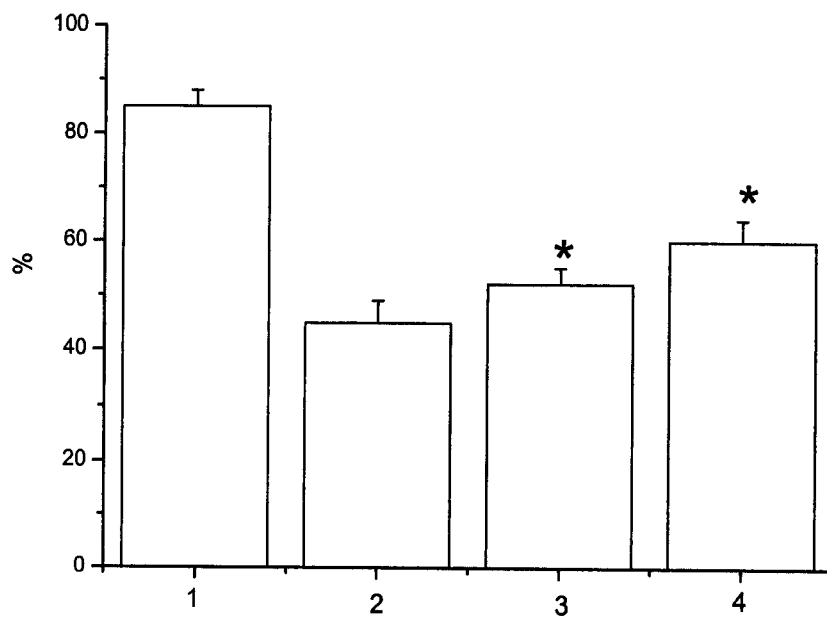


图 2



图 3

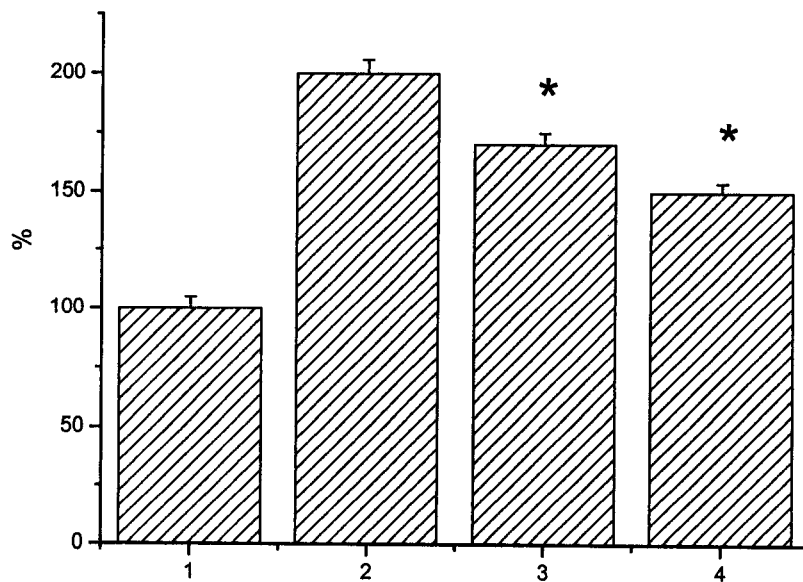


图 4

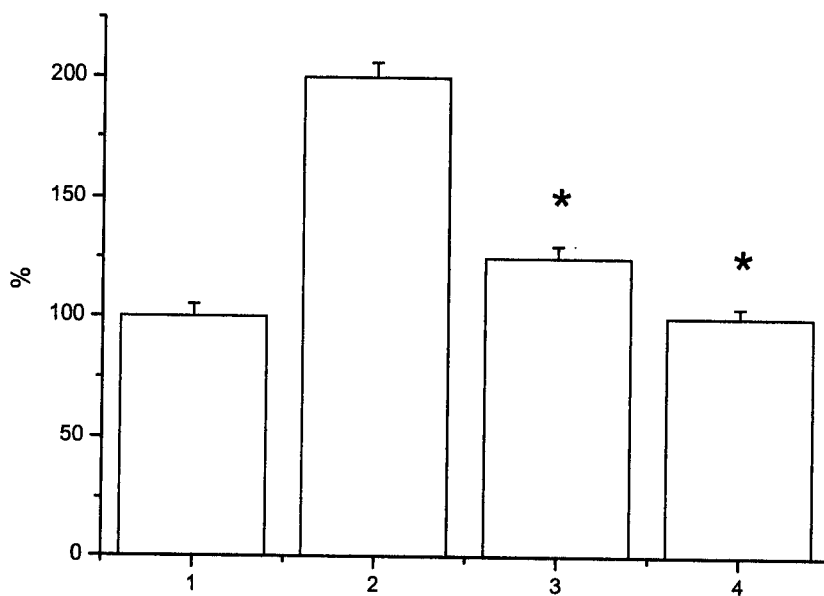


图 5

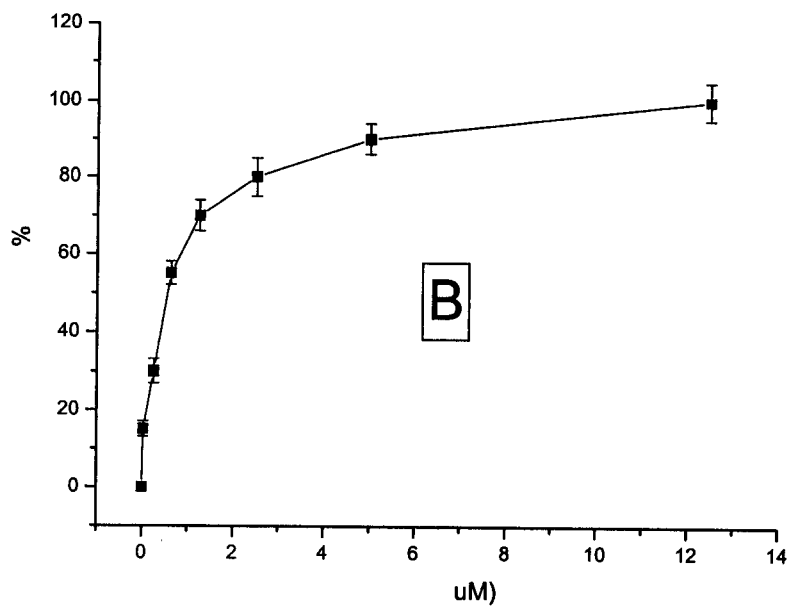
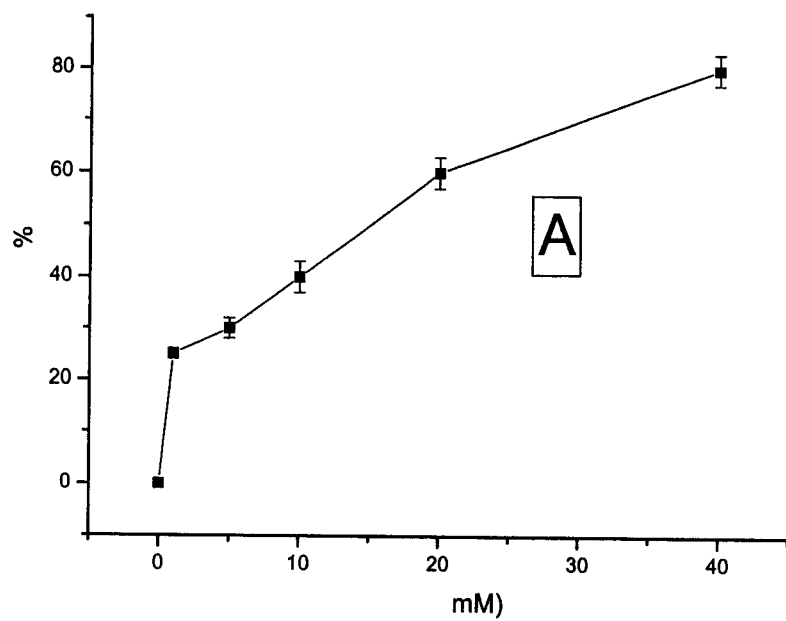


图 6