

[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

A61K 31/465

A61K 9/48

A61P 25/28

/(A61K31/465,31 : 352,

31 : 375,31 : 355)

[21] 申请号 200410042774.7

[43] 公开日 2005 年 12 月 7 日

[11] 公开号 CN 1704055A

[22] 申请日 2004.5.26

[21] 申请号 200410042774.7

[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

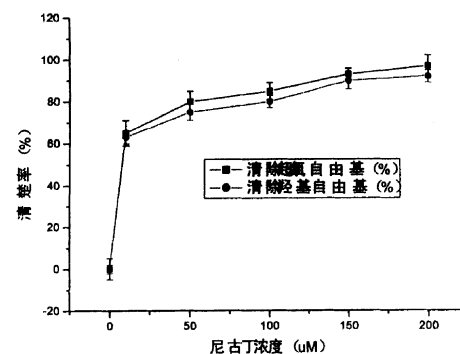
代理人 姜兆元

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 5 页

[54] 发明名称 一种抗老年痴呆症复合制剂

[57] 摘要

本发明的目的在于提供一种由尼古丁、大豆异黄酮、维生素 E 和维生素 C 组成的用于治疗老年痴呆症有效的复合制剂药物和提供一种治疗老年痴呆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、大豆异黄酮、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老年痴呆症的复合制剂药物。



- 1、一种用于临床治疗老年痴呆症的药物复合制剂，其特征在于含有尼古丁、大豆异黄酮、维生素 E、维生素 C 和添加物。
- 5 2、根据权利要求 1 所述的药物复合制剂，其特征在于复合制剂为胶囊或片剂或口服液。
- 3、根据权利要求 2 所述的药物复合制剂，其特征在于其中胶囊，以每粒胶囊 300 毫克计，有效成分为 10%，其它添加葛根粉，其尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：1:3:3:3 或 0.5:1.5:3:5 或
- 10 0.3:2.7:3:4。
- 4、根据权利要求 2 所述的药物复合制剂，其特征在于其中片剂，以每片 300 毫克，有效成分为 10%，其它添加剂为淀粉，其尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：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，其特征在于其中口服液，将
- 15 组合药物溶解在 10%的蜂蜜中，有效成分为 10%，其尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：1:1.7:0.3:7 或 0.3:2.4: 0.3:7 或 0.5:1.2: 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老年痴呆症的药物中的应用。

一种抗老年痴呆症复合制剂

技术领域:

- 5 本发明属于西药领域。具体地讲，涉及一种治疗抗老年痴呆症的尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的药物组合及其制备方法。

背景技术:

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
10 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
15 病，例如帕金森综合症（Parkinson's disease, PD）、老年痴呆症
（Alzheimer, AD）和克雅氏症（Jakob-Creutzfeldt）等疾病，显得尤
为迫切。老年痴呆症是一种原发性退行性灰质脑病，其特点是形态学上
出现大脑皮质萎缩，并伴有神经元纤维缠绕（neurofibrillary tangles, NFTS）
及老年斑（senile plaques, SPs）。SPs 是沉积在 AD 病人脑中的淀粉样蛋白，
20 由 42 个氨基酸构成，其 β 折叠处于脑血管壁上，因此称 β 淀粉样蛋白在 SP
中，沉积周围有水肿，营养不良性轴索，轴突，树突，星状细胞和小角
质细胞。老年痴呆症患者，记忆力严重丧失，失去自立和生活能力，给

病人带来极大痛苦，给家庭带来巨大负担。

国内外的研究进展、目前还没有一种特效药物用于治疗老年痴呆症。采取乙酰胆碱前体物和卵磷脂虽然历史很久，绝大多数报道认为无效。对胆碱酯酶抑制剂和乙酰胆碱受体激动剂的评价是疗效轻微，副作用明显。神经肽及其类似物临床实验结果也不佳，仅有改善记忆和提高情绪作用。治疗的措施的另外方法是脑血管扩张药物，如长春胺等，存在的问题是只适合部分患者，而且有副作用。目前国内外仍然没有好的解决办法。

10 发明内容：

鉴于上述的原因，寻求一种新的药物治疗老年痴呆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、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 组成的用于治疗老年痴呆症有效的药物复合制剂。本发明的另一个目的在于提供一种制备用于临床治疗老年痴呆症的药物复合制剂的方法。

本发明提供的一种有效的用于临床治疗老年痴呆症的复合制剂是由尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 以如下所述的不同比例组成的。

本发明所述的不同比例组成是指尼古丁：大豆异黄酮：维生素 E：维生素 C 的重量比例组成，其中胶囊、片剂药物复合制剂的药物重量比为：

20 尼古丁：大豆异黄酮：维生素 E：维生素 C

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、片剂中还含有添加剂。

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，其尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：1:3:3:3 或 0.5:1.5:3:5 或 0.3:2.7:3:4。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。

- 5 复合制剂口服液的配置是将组合药物溶解在 10%的蜂蜜中，有效成分为 10%，其尼古丁、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：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老年痴呆症药物复合制剂，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：

- 15 1、 抗老年痴呆症组合药物复合制剂对羟基、超氧阴离子自由基有明显清除作用。
- 2、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞活性降低有明显保护作用。
- 3、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞凋亡有明显保护作用。
- 20 4、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内产生活性氧有明显抑制作用。
- 5、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内钙增加有明显抑制作用。
- 6、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞 caspase-3 酶活有明显抑制作用。
- 25 7、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对转基因鼠脑内 A β 沉积有明显抑制作用。
- 8、 抗老年痴呆症尼古丁组合药物复合制剂对转基因鼠脑内金属离子沉积有明显抑制作用。

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。

附图说明：

5 **图 1**、抗老年痴呆症复合制剂对羟基和超氧阴离子自由基的清除作用。

图 2、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞活性的保护作用。

1、对照海马细胞；

2、50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；

10 3、先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；

4、先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞。* 与 A β 处理海马细胞相比 P<0.05。

图 3、利用荧光技术测定的抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞核的断裂和细胞凋亡的保护作用。A 对照；B 对照+抗老年痴呆症复合制剂；G 对照+淀粉样蛋白 A β ；E 对照+淀粉样蛋白 A β +抗老年痴呆症复合制剂。
15

图 4、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内产生活性氧的抑制作用。

1、对照海马细胞；

20 2、50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；

3、先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；

4、先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞。* 与 A β 处理海马细胞相比 P<0.05。

图 5、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内钙增加

的抑制作用。

- 1、对照海马细胞；
- 2、50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；
- 3、先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；
- 5 4、先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞。*
与 A β 处理海马细胞相比 P<0.05。

图 6、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞 caspase-3 酶活的抑制作用。

- 1、对照海马细胞；
- 10 2、50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；
- 3、先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞；
- 4、先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞。
*与 A β 处理海马细胞相比 P<0.05。

图 7、抗老年痴呆症复合制剂对转基因鼠脑内 A β 沉积的抑制作用。A、
15 转基因鼠脑切片；B、抗老年痴呆症复合制剂喂食 AD 转基因鼠半年脑切片。

图 8、抗老年痴呆症尼古丁组合药物胶囊对转基因鼠脑内金属离子沉积的抑制作用。1 对照转基因鼠脑组织铜含量；2 尼古丁处理转基因鼠脑组织铜含量；3、对照转基因鼠脑 A β 沉积斑中铜含量；4 尼古丁处理转基因鼠脑 A β 沉积斑中铜含量；5 对照转基因鼠脑组织铁含量；6 尼古丁处理转基因鼠脑组织铁含量；7、对照转基因鼠脑 A β 沉积斑中铁含量；8
20 尼古丁处理转基因鼠脑 A β 沉积斑中铁含量；*与对照鼠相比 P<0.05。

具体实施方式：

25 以下通过实施例来进一步阐明本发明组合药物抗老年痴呆症复合制

剂的制备方法。

实施例 1、抗老年痴呆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、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：

5 1:3:3:3

0.5:1.5:3:5

0.3:2.7:3:4

实施例 2、老年痴呆症的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、大豆异黄酮和维生素 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

15

实施例 3、老年痴呆症的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、大豆异黄酮和维生素 E 和 C 的重量比例为：

1:3:3:3

20 0.5:1.5:3:5

0.3:2.7:3:4

试验例

以下通过具体的试验例进一步阐明本发明组合药物复合制剂的效果。

1、 老年痴呆症复合制剂对自由基的清除作用。

5 自由基，特别是活性氧自由基，如羟基、超氧阴离子自由基，是引起老年痴呆症的重要因素。抗老年痴呆症复合制剂对羟基、超氧阴离子自由基有明显清除作用。由图 7 可以看出，抗老年痴呆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，抗老年痴呆症复合制剂对超氧阴离子自由基的清除作用比
10 对羟基的清除作用略强（图 1）。

2、 抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞活性的保护作用

淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞活性降低是引起老年痴呆症的重要表现。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞活性有明显的
15 保护作用。用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞 24 小时细胞活力只有大约 40%；先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞活力恢复到大约 55%；先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞活力恢复到大约 65%。（图 2）。

3、 抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞核的断裂和细胞 20 凋亡的保护作用

淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞核的断裂和细胞凋亡是引起老年痴呆症的重要特征。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞

核的断裂和细胞凋亡有明显的保护作用。用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞 24 小时细胞核的断裂和细胞凋亡；先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞核的断裂和细胞凋亡受到一定抑制；先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞核的断裂和细胞凋亡得到明显抑制。（图 3）。

4、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内产生活性氧的抑制作用

细胞内产生活性氧是引起老年痴呆症的重要因素。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内产生活性氧有明显的抑制作用。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内产生活性氧有明显抑制作用。用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理海马细胞 24 小时细胞内产生活性氧增加大约 100%；先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞内产生活性氧降低大约 15%；先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞内产生活性氧降低大约 25%。（图 4）

5、抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内钙增加的抑制作用

细胞内钙增加是 A β 诱导海马细胞凋亡的重要表现。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞内钙积累有明显抑制作用。用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 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 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞内钙积累降低大约 38%；先用 10 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白

A β 处理，细胞内产生活性氧降低大约 50%。（图 5）

6、 抗老年痴呆症复合制剂对淀粉样蛋白 A β 诱导海马细胞凋亡蛋白酶（caspase-3）酶活的抑制作用

caspase-3 酶激活是细胞凋亡重要步骤。抗老年痴呆症复合制剂对淀粉
5 样蛋白 A β 诱导海马细胞 caspase-3 酶活有明显的抑制作用。用 50 μ M 淀
粉样蛋白 A β 处理海马细胞 24 小时细胞内凋亡蛋白酶（caspase-3）酶
活增加大约 100%；先用 1 μ M 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β
处理，细胞内凋亡蛋白酶（caspase-3）酶活降低大约 28%；先用 10 μ M
10 尼古丁预处理再用 50 μ M 淀粉样蛋白 A β 处理，细胞内凋亡蛋白酶
（caspase-3）酶活降低大约 35%。（图 6）

7、 抗老年痴呆症复合制剂对转基因鼠脑内 A β 沉积的抑制作用。

脑内 A β 沉积是 AD 的重要标志和特征，我们用抗老年痴呆症复合制
剂喂食 AD 转基因鼠半年，抗老年痴呆症复合制剂对转基因鼠脑内 A β 沉
积有明显的抑制作用。（图 7）。

15 8、抗老年痴呆症尼古丁组合药物胶囊对转基因鼠脑内金属离子沉积的抑制作用。

脑内铜、铁沉积是 AD 的重要特征，我们用抗老年痴呆症复合制剂喂
食 AD 转基因鼠半年，抗老年痴呆症复合制剂对转基因鼠脑内铜、铁沉积
有明显的抑制作用，尤其是老年斑中的铜、铁沉积减少更明显。（图 8）

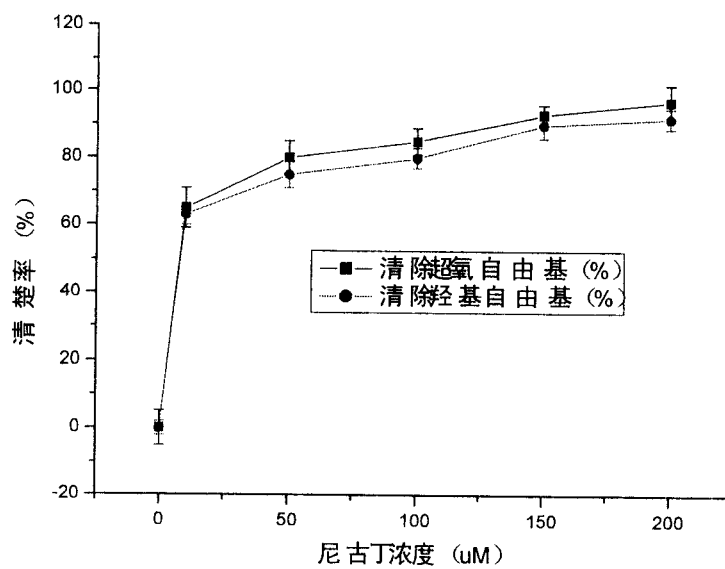


图 1

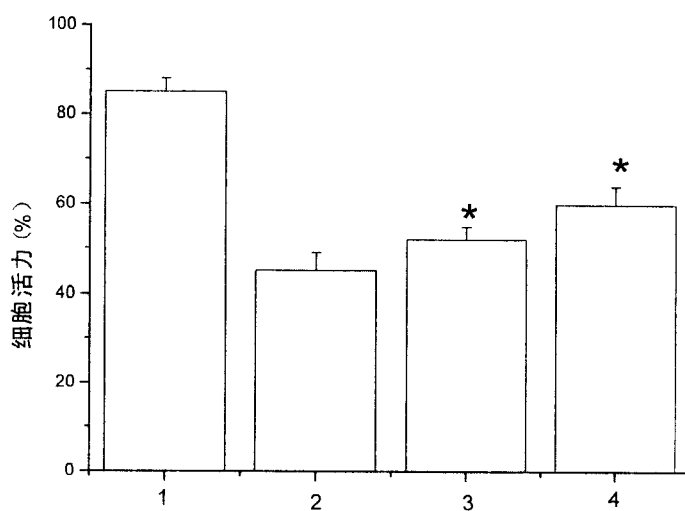


图 2

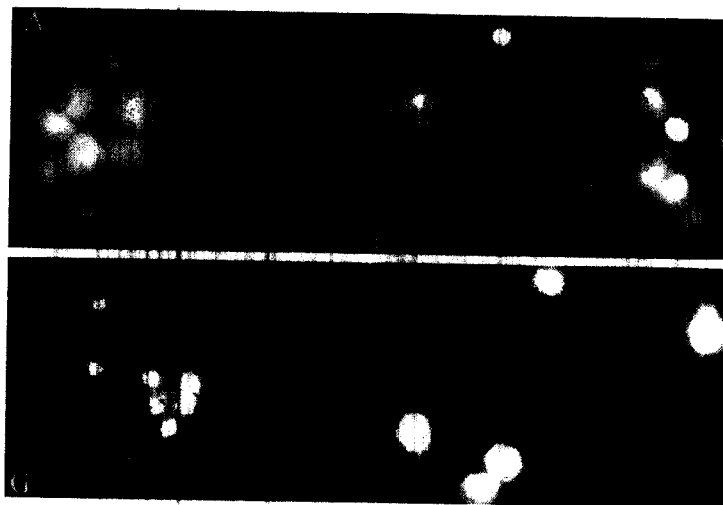


图 3

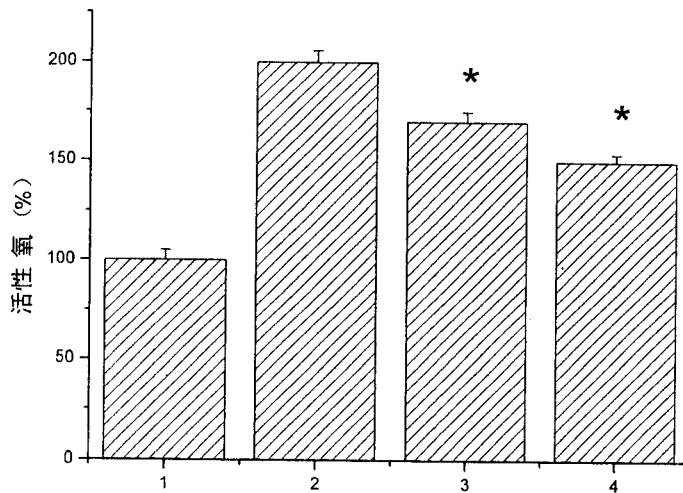


图 4

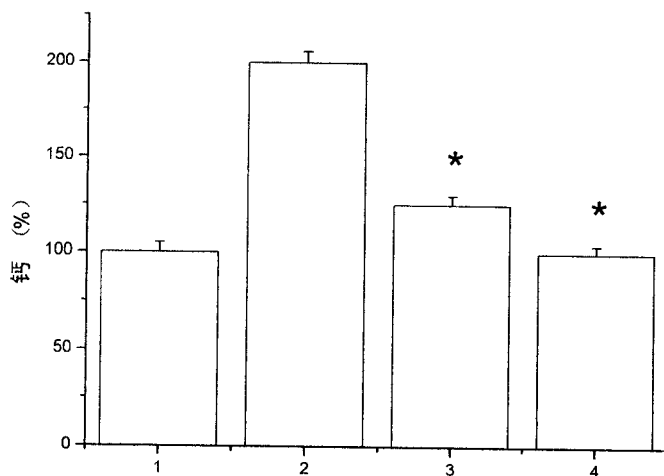


图 5、

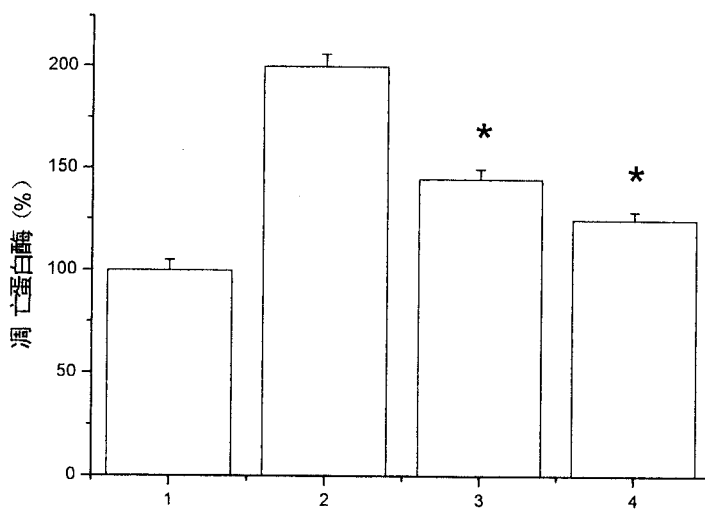


图 6、



图 7

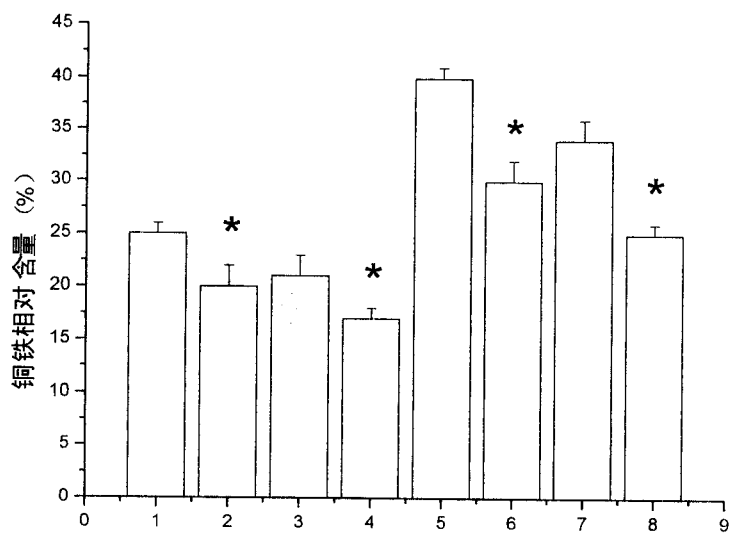


图 8