

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2003年3月20日(20.03.2003)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 03/022287 A1

- (51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/58, 31/56, A61P 9/00, 9/10, 35/00
- (21) 国际申请号: PCT/CN01/01272
- (22) 国际申请日: 2001年8月24日(24.08.2001)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 吉林天药科技股份有限公司(JILIN TIANYAO SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国吉林省长春市高新技术产业开发区茂祥街509号, Jilin 130012 (CN).
- (72) 发明人;及
- (75) 发明人/申请人(仅对美国): 王本祥(WANG, Benxiang) [CN/CN]; 周秋丽(ZHOU, Qiuli) [CN/CN]; 马海英(MA, Haiying) [CN/CN]; 陈声武(CHEN, Shengwu) [CN/CN]; 王丽娟(WANG, Lijuan) [CN/CN]; 王岩(WANG, Yan) [CN/CN]; 中国吉林省长春市前进大街95号, Jilin 130021 (CN).
- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦10层, Beijing 100037 (CN).
- (81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF 3 $\beta$ -HYDROXY-5-SPIROSTENE AS DRUGS FOR PREVENTION OR TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES OR CONDITIONS FOR INHIBITION OF TUMORS AND DECREASING OF BLOOD LIPIDS

(54) 发明名称: 德欧心捷宁作为预防或治疗心血管疾病或症状, 抑制肿瘤及降血脂药物中的用途

(57) Abstract: The present invention relates to the new uses of 3 $\beta$ -hydroxy-5-spirostene, in particular, to the uses of prevention or treatment cardiovascular diseases or conditions, inhibition of tumors and decreasing of blood lipids.

(57) 摘要

本发明涉及德欧心捷宁的新用途, 尤其是其用于预防或治疗心血管疾病或症状, 抑制肿瘤及降血脂的用途。

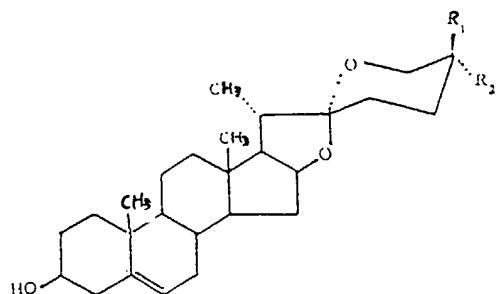
## 德欧心捷宁作为预防或治疗心血管疾病 或症状，抑制肿瘤及降血脂药物中的用途

### 发明领域

本发明涉及德欧心捷宁 ( $3\beta$ -Hydroxy-5-spirostene,  $3\beta$ -羟基-5-螺甾烯, 简写为 HS) 在制备用于预防或治疗心血管疾病或症状, 抑制肿瘤及降血脂药物中的用途。本发明还涉及用于预防或治疗心血管疾病或症状, 抑制肿瘤及降血脂且含有德欧心捷宁的药物组合物及预防或治疗心血管疾病或症状, 抑制肿瘤及降血脂的方法。

### 背景技术

德欧心捷宁为用下式表示的且其中  $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$  的薯蓣皂甙元,



薯蓣皂甙元主要来源于各种植物, 如薯蓣属植物和非薯蓣属植物。其主要用于合成甾体激素及甾体避孕药物 (医药工业, 1985, 16 (1)).

### 发明目的

本发明的目的是寻找并开发德欧心捷宁可能的新的医药用途。

### 发明概述

本发明人现发现德欧心捷宁在抗动脉粥样硬化、抗血小板凝

集、降低血脂及抑制肿瘤等方面显示出良好的作用，因而可用作预防或治疗心血管疾病或症状、降血脂及抑制肿瘤的药物。本发明基于上述发现现已完成。

因此，本发明第一方面涉及德欧心捷宁在制备用于预防或治疗心血管疾病或症状，降血脂及抑制肿瘤的药物中用途。

本发明再一方面涉及德欧心捷宁在制备用于预防或治疗心脑血管疾病或症状的药物中用途。

本发明再一方面涉及德欧心捷宁在制备用于降血脂的药物中用途。

本发明再一方面涉及德欧心捷宁在制备用于抑制肿瘤的药物中用途。

本发明再一方面涉及用于预防或治疗心血管疾病或症状，降血脂及抑制肿瘤的组合物，其包括德欧心捷宁及无毒且惰性的载体或赋形剂。

本发明再一方面涉及预防或治疗心血管疾病或症状，降血脂及抑制肿瘤的方法，其包括将预防或治疗有效量的德欧心捷宁或含它的组合物给予需预防或治疗的哺乳动物。

根据本发明，本发明中所用术语“心血管疾病或症状”是指例如动脉粥样硬化，血栓形成，高脂血，高胆固醇血等或有潜在发展为上述疾病或症状的趋势。

根据本发明，本发明中所用术语“哺乳动物”包括人。

根据本发明，德欧心捷宁（即薯蓣皂甙元）可通过本领域已知方法从许多植物中制备，具体可参见《医药工业》，1985，16(1)，33—36页。

根据本发明，本发明的德欧心捷宁可单独或以组合物形式使用。当德欧心捷宁以组合物形式使用时，可通过口服或非肠道剂型使用，如片剂、胶囊、溶液、悬浮液、缓释片剂或胶囊，及注

射液、滴注液等形式。

#### 本发明详细描述

下面是的实施例用于进一步说明详细本发明，但并不意味着本发明仅限于此。

#### 生物活性试验

##### 生物活性实施例 1

###### 德欧心捷宁对实验性高脂血症和动脉粥样硬化的影响

###### 材料与方法

动物 昆明小鼠，雌雄各半，体重 18~23g；雄性 wistar 大鼠 70 只，体重 250~300g；购自白求恩医科大学实验动物部；新西兰兔，雄性，体重 1.75~2.25kg，购自中国人民解放军农牧大学实验动物中心；鹌鹑，体重 180±30g，雌雄兼用，购自长春动物市场。

受试物质：德欧心捷宁 (HS)，批号：980810；地奥心血康 (TSDP) 胶囊，规格：100mg/粒，批号 970609，中科院成都地奥制药集团有限公司产品；其它试剂均为分析纯。

仪器 7070 型全自动血液生化分析仪，日本日立公司产品。

方法 形成实验性高脂血症的方法：喂饲小鼠的高脂饲料配方：在普通饲料中加入 1% 胆固醇、10% 猪油和 0.3% 胆酸。在喂饲高脂饲料同时给受试物质，共给受试物质 7 天。于给受试物质后第 8 天摘除眼球取血，取血清，用全自动血液生化分析仪测定血清总胆固醇 (TC) 含量。结果见表 1。另一批小鼠用于 HS 对小鼠实验性高脂血症的治疗作用的观察。实验小鼠饲以高脂饲料 8 天（血中胆固醇含量明显升高）后，开始给 HS，于给 HS 后第 8 天，摘除眼球取血，取血清，测血清总胆固醇 (TC) 含量。结果见表 2。

大鼠高胆固醇饲料（在普通饲料中加入 1% 胆固醇、10% 猪油和 0.2% 丙基硫氧嘧啶）。与此同时，各组每天给受试物质 1 天，连续

给受试物质 14 天，于末次给受试物质(禁食不禁水)12 小时后断头取血，分离血清，测定血清总胆固醇含量。结果见表 3。

鹌鹑预防性给药，每天上午每只动物灌胃给予猪油和胆固醇混合液(猪油：胆固醇=20：1, W/W) 3ml，同时将受试物质渗入其中一并灌入(正常对照组动物灌胃给予等体积蒸馏水)。以此方法处理 12 周。治疗性给受试物质的动物每天灌胃给予猪油和胆固醇混合液 3ml/每只，连续灌胃 12 周形成高血脂模型后，再灌胃给予受试物质，以观察其对高脂血症及动脉粥样硬化的治疗作用，给受试物质时间为 6 星期。无论是预防性还是治疗性给受试物质期间，正常对照组动物均灌胃给予等体积蒸馏水。分别于预防性和治疗性给受试物质结束后，将动物处死，经颈动脉取血，测血清总胆固醇(TC)，甘油三脂(TG)和高密度脂蛋白(HDL)含量；结果见表 4 和表 5。取主动脉及左、右头臂动脉和肝脏，做病理切片镜下观察。镜检 AS 斑块侵蚀程度，分为 5 个等级，0 级：内膜光滑，无斑块存在；1 级：内膜光滑，有少许斑块；2 级：内膜稍厚，斑块侵蚀区域小于 50%；3 级：内膜粗糙、增厚，斑块涉及面积大于 50%；4 级：内膜变厚、变硬。大部分区域散在斑块。结果见表 6。

表 1. 预防性给德欧心捷宁 (HS) 对小鼠血清总胆固醇含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	给予途径	动物数 (只)	血清 TC 含量 (mmol/L)
正常对照	—	Ig	13	2.25 ± 0.54***
高脂模型	—	Ig	10	9.34 ± 1.94
普拉固	6	Ig	10	6.59 ± 1.23**
TSDP	200	Ig	13	7.82 ± 2.18
	400	Ig	10	7.73 ± 1.28*
	50	Ip	12	8.25 ± 1.25
	100	Ip	11	7.92 ± 1.26
HS	80	Ig	12	6.97 ± 1.66*
	160	Ig	12	6.32 ± 1.53**
	20	IP	13	7.38 ± 1.07*
	40	Ip	12	8.10 ± 0.65

注：与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001。

表 2. 治疗性给德欧心捷宁 (HS) 对小鼠血清总胆固醇含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	给予途径	动物数 (只)	血清 TC 含量 (mmol/L)
正常对照	—	Ig	12	2.28 ± 0.72***
高脂模型	—	Ig	10	9.17 ± 2.80
普拉固	6	Ig	8	8.85 ± 2.14
TSDP	200	Ig	8	9.20 ± 2.00
	400	Ig	12	7.98 ± 2.80
	50	Ip	11	7.63 ± 2.85
	100	Ip	11	6.98 ± 2.47
HS	80	Ig	11	6.87 ± 1.83*
	160	Ig	10	5.27 ± 1.67**
	20	Ip	8	7.76 ± 1.20
	40	Ip	11	7.64 ± 1.32

注：与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001。

上述结果表明，给小鼠 ig TSDP (400 和 200mg kg<sup>-1</sup>) 和 HS( 160 和 80mg kg<sup>-1</sup> )，HS 对小鼠高胆固醇血症有明显预防作用，而 TSDP 只有大剂量才有一定预防作用。ip 给予时，HS ( 40 和 20mg kg<sup>-1</sup> ) 仍然有效，但 TSDP 无效。由表 2 可见，给小鼠 ig HS ( 160 和 80mg, kg<sup>-1</sup> ) 时，对小鼠高胆固醇血症有明显的预防和治疗作用。

表 3. 德欧心捷宁 (HS) 对实验性高脂血症大鼠血清总胆固醇含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物数 (只)	血清 TC 含量 (mmol/L)
正常对照	—	10	1.43 ± 0.26***
高脂模型	—	10	6.32 ± 1.84
肌醇烟酸酯片	600	8	5.16 ± 2.32
TSDP	200 <sup>a)</sup>	9	4.21 ± 0.72**
	400 <sup>b)</sup>	10	4.76 ± 1.36*
HS	100	10	4.34 ± 0.80**
	200 <sup>c)</sup>	9	3.23 ± 0.82***

注：与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001。

<sup>a)</sup>与 <sup>b)</sup>比较 p < 0.05, <sup>b)</sup>与 <sup>c)</sup>比较 p < 0.01。

结果表明，给大鼠 ig HS 和 ISDP 均能明显改善喂饲胆固醇引起的大鼠高脂血症，但 HS (200mg kg<sup>-1</sup>) 预防大鼠高脂血症的效果明显优于 TSDP (200 和 400mg kg<sup>-1</sup>)。

表 4. 预防性给德欧心捷宁 (HS) 对鹌鹑血脂含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	et 量 (mg/kg)	动物 (只)	TC 含量 (mmol/L)	TG 含量 (mmol/L)	HDL 含量 (mmol/L)
对照	—	11	6.35 ± 1.98**	2.14 ± 0.97*	6.65 ± 2.61
模型	—	9	13.41 ± 5.94	3.75 ± 2.00	4.48 ± 1.46
烟酸片	600	9	7.42 ± 3.85*	1.24 ± 0.85**	7.05 ± 2.24
TSDP	400	9	8.11 ± 0.74*	2.01 ± 1.04*	7.00 ± 3.10
TSDP	200	10	9.60 ± 3.98*	2.71 ± 1.90*	6.16 ± 3.22*
HS	200	9	6.01 ± 2.26**	1.07 ± 0.55**	7.31 ± 1.15**
HS	100	9	8.33 ± 2.01*	1.77 ± 0.64*	6.82 ± 1.07**
HS	50	10	10.32 ± 2.73*	1.93 ± 1.49*	6.54 ± 1.63

注：与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, #P > 0.05。

表 5. 治疗给德欧心捷宁 (HS) 对鹌鹑血脂含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物 (只)	TC 含量 (mmol/L)	TG 含量 (mmol/L)	HDL 含量 (mmol/L)
对照	—	6	5.87 ± 2.17***	2.88 ± 0.77*	5.78 ± 1.18*
模型	—	6	15.69 ± 7.07	4.88 ± 2.27	4.37 ± 1.54
烟酸片	600	6	7.87 ± 1.52**	2.91 ± 1.13*	9.35 ± 4.03*
TSDP	400	6	8.06 ± 3.34*	2.85 ± 0.82*	7.99 ± 4.38*
TSDP	200	6	10.85 ± 4.51*	3.36 ± 2.07#	5.24 ± 1.88#
HS	200	6	6.50 ± 1.02**	1.69 ± 0.46***△	6.77 ± 0.92*
HS	100	6	8.84 ± 2.85*	2.33 ± 1.05**	6.87 ± 2.13
HS	50	6	10.09 ± 4.04*	2.78 ± 0.92*	7.85 ± 2.61*

注：与模型组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , # $P > 0.05$ 。

P < 0.01 与 ISDP (400mg/kg) 比较。

由上述可见，无论预防和治疗性给予 HS 均有降低 TC、TG 和升高 HDL 作用，其作用明显强于 TSDP。

表 6. 各组动物动脉壁粥样斑块形成病变分级比较

组别 (mg/kg)	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	(8)	8	—	—	—	—
模型	(7)	—	—	2	4	1
烟酸 600	(8)	2	1	5	—	—
ISDP 400	(9)	—	3	6	—	—
HS 200	(9)	1	3	5	—	—
HS 100	(8)	—	—	6	2	—
HS 50	(9)	—	—	6	3	—

由表 6 可见，HS 对鹌鹑动脉粥样硬化有明显减轻作用。

试验例 2. 德欧心捷宁对实验性家兔高脂血症和动脉粥样硬化症的影响

家兔形成高脂血症试验方法：除正常对照组外，其它各组家兔均经耳静脉注射牛血清白蛋白 250mg/kg 1 次，以加速胆固醇引起的动脉内膜病变形成，以后，每天早晨空腹时每只动物灌服胆

固醇 1g, 同时各组动物所给的受试物质一并灌服; 对照组动物则灌服等容积蒸馏水。以此方法连续喂养 12 周, 其间, 每 2 周称量动物体重 1 次, 并分别于第 4 周、第 8 周和第 12 周空腹 12 小时后, 经耳缘静脉取血, 测血清总胆固醇(TC), 甘油三脂(TG), 高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)含量, 第 12 周称重、取血后将动物处死, 取出主动脉、心脏及脑组织做病理组织学检测。结果见表 7、8 和 9。

表 7. 给予德欧心捷宁 (HS) 4 周对家兔血脂含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物 (只)	TC 含量 (mmol/L)	TG 含量 (mmol/L)	HDL 含量 (mmol/L)
对照	—	6	0.87 ± 0.60**	0.80 ± 0.22**	1.58 ± 0.47*
模型	—	6	1.82 ± 2.21	1.45 ± 0.38	0.93 ± 0.25
烟酸	200	6	2.39 ± 0.87**	1.05 ± 0.20*	1.28 ± 0.19*
TSDP	300	6	2.45 ± 0.73*	1.03 ± 0.25*	1.29 ± 0.33*
HS	200	6	1.62 ± 0.44**	0.85 ± 0.23**	1.41 ± 0.39
HS	100	6	2.41 ± 0.67*	1.01 ± 0.29*	1.21 ± 0.32*
HS	50	6	2.69 ± 0.74*	1.03 ± 0.24*	1.19 ± 0.23*

注: 与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, ^P > 0.05.

表 8. 给予德欧心捷宁 (HS) 8 周对家兔血脂含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物 (只)	TC 含量 (mmol/L)	TG 含量 (mmol/L)	HDL 含量 (mmol/L)
对照	—	6	0.42 ± 0.21***	0.11 ± 0.77***	1.67 ± 1.10
模型	—	6	6.18 ± 2.30	0.84 ± 0.34	0.41 ± 0.17
烟酸片	200	6	3.08 ± 0.68*	0.30 ± 0.17**	1.15 ± 0.48
TSDP	300	6	3.01 ± 0.83**	0.32 ± 0.16**	1.01 ± 0.37*
HS	200	6	1.30 ± 0.65***^	0.14 ± 0.06***^	1.35 ± 0.66
HS	100	6	2.98 ± 0.73**	0.27 ± 0.20**	1.09 ± 0.67*
HS	50	6	3.02 ± 0.96	0.35 ± 0.27*	1.02 ± 0.57*

注: 与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, ^P > 0.05.

表 9. 德欧心捷宁给药 12 周对家兔血脂含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物 (只)	TC 含量 (mmol/L)	TG 含量 (mmol/L)	HDL 含量 (mmol/L)	LDL 含量 (mmol/L)
对照	—	6	0.50 ± 0.11***	0.37 ± 0.01***	0.70 ± 0.22*	17.1 ± 4.8*
模型	—	6	5.89 ± 1.87	0.78 ± 0.16	0.24 ± 0.13	151.3 ± 74.5
烟酸片	200	6	2.11 ± 1.06**	0.46 ± 0.26*	0.44 ± 0.11*	58.6 ± 13.4
TSDP	300	6	2.73 ± 1.24**	0.47 ± 0.20*	0.43 ± 0.15*	85.6 ± 36.0*
HS	200	6	1.50 ± 0.91***	0.41 ± 0.11***	0.60 ± 0.19**	52.1 ± 8.1*
HS	100	6	2.91 ± 1.06**	0.47 ± 0.05**	0.48 ± 0.22*	107.7 ± 25.9*
HS	50	6	3.28 ± 0.88*	0.49 ± 0.15*	0.44 ± 0.14*	115.8 ± 32.2*

注：与模型组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, #P > 0.05.

由表 7—9 可看出，HS 对家兔高脂血症有明显的预防作用。

主动脉斑块的分级标准和方法：将动物处死后，取出主动脉（自心脏至髂动脉分叉处，将动脉上的脂肪组织剔除，用苏丹Ⅲ染色后再行观察。病变的分级如下：

0 级-内膜表面光滑，无奶油色变化，即无斑块；

0.5 级-内膜有广泛的奶油色或乳白色变化，但无凸出于表面的斑块；

1 级-有明显的奶油色凸起斑块，面积小于 3mm<sup>2</sup>；

2 级-斑块面积大于 3mm<sup>2</sup>；

3 级-有许多面积大小不等的斑块，有的融合成片，大斑块的面积超过 3mm<sup>2</sup>；

4 级-动脉内膜的表面几乎全为融合的斑块所覆盖。结果见表 10。

表 10 动脉主动脉内膜苏丹 III 染色半定量观察结果

组别 mg/kg	例数	0 级	0.5 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	(6)	4	2	-	-	-	-
模型	(6)	-	-	3	3	-	-
烟酸 200	(6)	3	3	-	-	-	-
TSDP300	(6)	1	4	1	-	-	-
HS 200	(6)	3	3	-	-	-	-
HS 100	(6)	1	2	3	-	-	-
HS 50	(6)	2	3	1	-	-	-

由表 10 可见， HS 对家兔动脉粥样硬化有明显减轻作用。

### 试验例 3. 德欧心捷宁对家兔血小板凝聚功能的影响

#### 材料与方法

动物 日本大耳白兔，体重 2.2~2.8kg，购自白求恩医科大学实验动物部。

受试物质 德欧心捷宁(HS)，批号：980810；地奥心血康(TSDP)胶囊，规格：100mg/粒，批号970609，中科院成都地奥制药集团有限公司产品。

仪器 TYXN-91 血液凝集仪，上海通用机电技术研究所产品。

方法 经兔耳缘静脉取血，以 3.8% 枸橼酸钠 1:9 (V/V) 抗凝。

1000rpm/分钟，离心 5 分钟，取富含血小板血浆 (PRP) 备用。将已吸取过 PRP 的血浆继续离心，3000rpm/分钟，离心 10 分钟，取贫含血小板血浆 (PPP) 备用。实验过程中所有接触血小板的玻璃器皿均用 1% (V:V) 硅油乙醚硅化，用比浊法测定血小板凝集率。测试时，取富含血小板血浆 (PRP) 200 μl 加入测试杯中，在加入 ADP 诱导血小板凝集的同时，按表 11 所列浓度分别加入 TSDP 和 HS，加受试物质体积为 10 μl；TSDP 以蒸馏水做对照 (TSDP 用蒸馏水溶解)，HS 以无水乙醇做对照 (HS 用无水乙醇溶解)。记录各测试

组 1 分钟 (PAG-1) 0.5 分钟 (PAG-5) 和最大 (PAG-M) 血小板凝聚率，并计算抑制率。结果见表 11。

表 11 德欧心捷宁对家兔血小板凝聚功能的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用药量 ( $\mu g \cdot ml^{-1}$ )	PAG-1	PAG-5	PAG-M	抑制率 (%)
对照	蒸馏水	37.68 ± 9.28	38.10 ± 7.45	40.08 ± 8.31	
TSDP	60	29.29 ± 6.59*	27.99 ± 6.12**	30.68 ± 6.24*	23.15
TSDP	120	26.00 ± 3.99*	23.49 ± 6.80**	29.27 ± 3.79**	26.97
TSDP	240	17.73 ± 3.99***	18.78 ± 4.36**	21.03 ± 3.12***	47.53
对照	无水乙醇	39.86 ± 10.08	41.93 ± 9.17	45.19 ± 9.14	
HS	30	22.24 ± 9.29**	20.94 ± 11.12**	23.95 ± 9.85***	47.00
HS	60	16.81 ± 3.78***	16.18 ± 2.53***	19.81 ± 3.63***	56.16
HS	120	6.16 ± 4.56***	5.23 ± 5.09***	10.71 ± 3.81***	76.30

注：n=9，与对照组比较\* $P < 0.05$ ；\*\* $P < 0.01$ ；\*\*\* $P < 0.001$ 。

上述实验结果表明，TSDP 和 HS 体外具有明显的抗血小板聚集作用，在所用剂量下各测定指标均呈量效关系，以血小板最大凝聚率 (PAG-M) 计算血小板抑制率 (I) 可见，HS 的绝对剂量 ( $30 \mu g ml^{-1}$ ) 只有 TSDP 绝对剂量 ( $240 \mu g ml^{-1}$ ) 1/8 时，体外抑制血小板凝聚的作用强度与 TSDP 相等，抑制率分别为 47.00% 和 47.53%。

#### 试验例 4. 德欧心捷宁对大鼠体外血栓形成的影响

##### 材料与方法

动物 雄性 wistar 大鼠 56 只，体重 220 ~ 300g，购自白求恩医科大学实验动物部。

受试物质 德欧心捷宁 (HS)，批号：980810；地奥心血康 (TSDP) 胶囊，规格：100mg/粒，批号：9908019，中科院成都地奥制药集团有限公司产品。

仪器 SA-B 型体外血栓形成和血小板粘附二用仪，SA-B 型体外血栓自动恒温烤箱，国营江西省新元技术开发公司产品。

方法 实验大鼠随机分为 6 组，分组及给受试物质剂量见表 12。各组动物每天上午 1 次，连续 7 天，于最后 1 次给受试物质后 1 小时，ip 10%水合氯醛 300mg/kg 将动物麻醉，剪开腹腔，用一次性采血器，经腹主动脉取血 1.8ml，测试体外血栓形成情况，记录体外血栓的长度(mm)，血栓湿重及血栓干重(mg)。结果见表 12。

表 12 德欧心捷宁对大鼠体外血栓形成的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	用量 (mg/kg)	动物数 (只)	体外血栓 长度 (mm)	血栓湿重 (mg)	血栓干重 (mg)
对照	—	7	35.1 ± 11.43	112.0 ± 24.39	40.5 ± 15.49
阿斯匹林	150	8	22.0 ± 4.99*	88.6 ± 16.17*	21.9 ± 9.28*
TSDP	300	8	25.2 ± 7.08*	98.5 ± 20.52 <sup>#</sup>	33.5 ± 13.17 <sup>#</sup>
HS	200	9	20.5 ± 2.49***	82.3 ± 17.73**	22.1 ± 8.48**
HS	100	8	23.0 ± 5.63**	90.4 ± 16.43	27.4 ± 8.21*
HS	50	9	25.8 ± 6.58*	97.5 ± 23.23 <sup>#</sup>	27.8 ± 13.55 <sup>#</sup>

注：与对照组比较，\*P < 0.05；\*\*P < 0.01；\*\*\*P < 0.001；#P > 0.05

本实验结果表明，HS 组动物体外动脉血栓形成的长度，血栓湿重及血栓干重均明显低于对照组，提示该物质具有抑制血栓形成的作用。

## 试验例 5

### 德欧心捷宁降血脂的作用

受试患者 30 人，其中男性 17 人，女性 13 人，最大年龄 80 岁，最小年龄 34 岁，平均年龄  $55.8 \pm 8.5$  岁，30 名患者受试前均未系统应用过降血脂药。受试患者每日正常饮食，起居，分别于早、中、晚餐后半小时，口服德欧心捷宁胶囊 2 粒，然后于给药前及给药后第 1 周、第 2 周、第 3 周、第 4 周、第 6 周、第 7

周和第 8 周依次取晨起空腹静脉血测定 TG、TC 和 HOL，结果见表 13、14，和 15。

表 13 德欧心捷宁对 TG 的作用

组别	例数	均数	标准差	统计量 ( $X^2$ )	P 值
疗前	30	3.6707	1.6923		
疗后	30	2.8200	1.4471	4.8155	$P < 0.01$
差值		-0.8507	-0.2452		

表 14 德欧心捷宁对 TC 的作用

组别	例数	均数	标准差	统计量 ( $X^2$ )	P 值
疗前	30	5.7500	1.6842		
疗后	30	5.0133	0.8966	2.2379	$P < 0.05$
差值		-0.7367	1.8030		

表 15 德欧心捷宁对 HDL 的作用

组别	例数	均数	标准差	统计量 ( $X^2$ )	P 值
疗前	30	1.3723	0.3038		
疗后	30	1.5047	0.3792	2.7562	$P < 0.01$
差值		0.1323	0.2630		

由表 13、14 可看到，德欧心捷宁对 TG 和 TC 有明显的降低作用，而对 HDL 有升高作用，因此德欧心捷宁有降血脂作用。

## 试验例 6

### 德欧心捷宁的抗肿瘤

#### 一、德欧心捷宁的体外抗肿瘤作用

受试药物：德欧心捷宁（HS）

细胞培养：

L929，HeLa 细胞株来自 (American Tissue Culture Collection, ATCC, USA)。用 RPMI 1640 (Gibco) 培养液，加入 10% 的胎牛血清，1% 的抗生素 (10,000U/ml 青霉素和 10,00 μg/ml

链霉素），2mM 谷氨酰胺，置于 4% 的孵箱中培养。

#### 体外细胞毒实验：

取处于对数生长期的细胞，贴壁细胞(L929, HeLa)经胰蛋白酶消化后分别接种于 96 孔培养板 ( $1 \times 10^5$  个/ml)，待细胞完全贴壁后，分别加入以 RPMI 1640 培养液配制的各浓度样品，每种样品种 3 个复孔，同时设 0 对照和阴性对照，继续培养 48 小时，用 MTT 法于 595nm 进行比色测定，其平均值为细胞存活光密度，将所得的结果与对照组进行比较，计算各条件下细胞死亡率（如下表所示）。

#### A 对照组-A 实验组

$$\text{细胞死亡率 (\%)} = \frac{\text{A 对照组-A 空白组}}{\text{A 对照组-A 实验组}} \times 100\%$$

表 16 不同浓度的 HS 诱导的肿瘤细胞死亡率 (%)

HS 浓度 μg/ml	肿瘤细胞死亡率 (%)	
	L929	HeLa
1	0	0
5	7.5	12.3
10	15.0	20.5
20	25.8	37.3
50	45.2	50.5
100	82.4	98.5

由表 16 可看到，本发明的 HS 在体外对肿瘤细胞 L929 和 HeLa 有明显的抑制作用。

#### 二、德欧心捷宁的体内抗肿瘤作用

受试动物 4 种肿瘤(肉瘤-180(S-180), 肝癌腹水型(HepA), 小鼠宫颈癌-U<sub>14</sub> 和艾氏腹水癌(EAC)) 腹水传代小鼠，均购自吉林省肿瘤研究所：昆明小鼠，体重 18-22g，购自中国人民解放军农牧大学实验动物中心(动物合格证号：10-5112)。

受试物质 HS 由吉林天药科技股份有限公司制剂室提供。注

射用环磷酰胺，规格：200mg 支，批号：980101，上海华联制药有限公司产品。

**方法** 实验小鼠随机分为对照 (ig 蒸馏水 20ml/kg<sup>-1</sup>)、环磷酰胺 (ip 20mg/kg<sup>-1</sup>)、HS (ig 200ml/kg<sup>-1</sup>、100ml/kg<sup>-1</sup> 和 50ml/kg<sup>-1</sup>) 和 HS (ip 100ml/kg<sup>-1</sup>、50ml/kg<sup>-1</sup> 和 25ml/kg<sup>-1</sup>) 8 组。选取移植肿瘤 7 天，肿瘤生长良好，腹部膨隆明显的小鼠，腹部皮肤消毒，用一次性无菌采血器经腹壁刺入腹腔，抽取腹水，放入无菌烧杯中以生理盐水稀释成 1:3 的癌细胞混悬液，于每只实验小鼠右腋下接种 0.2ml<sup>[1]</sup>。各组动物于接种肿瘤次日开始给予 HS，每日 1 次，连续给药 10 天。给药结束次日，将动物称体重后脱臼处死，剥离出皮下肿块称重，比较各组肿瘤生长情况，统计学处理方法采用组间 “t” 检验。

## 结果

各组动物体重，肿瘤重量及抑瘤率统计结果见表 17-20。

表 17 HS 对小鼠 (S<sub>180</sub>) 瘤重的影响 (X ± S)

组别	剂量 mg/kg <sup>-1</sup>	动物数 (n)	动物体重(g)		瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
			给药前	给药后		
对照组	—	10	18.6 ± 1.51	24.3 ± 3.06	1.56 ± 0.70	
环磷酰胺	20	10	19.0 ± 1.56	22.5 ± 2.07	0.70 ± 0.25**	55.1
HS (ig)	200	10	18.7 ± 1.95	23.3 ± 1.83	0.77 ± 0.29**	50.6
HS (ig)	100	10	18.4 ± 1.78	22.2 ± 2.57	0.89 ± 0.34*	42.9
HS (ig)	50	10	18.7 ± 1.95	23.7 ± 3.40	1.00 ± 0.37*	35.9
HS (ip)	100	10	19.1 ± 1.91	23.2 ± 1.93	0.76 ± 0.24**	51.3
HS (ip)	50	10	18.9 ± 1.97	24.9 ± 3.14	0.83 ± 0.32**	46.8
HS (ip)	25	10	18.9 ± 1.91	22.9 ± 3.96	1.02 ± 0.30*	34.6

注：与对照组比较，\*p < 0.05；\*\*p < 0.01：

表 18 HS 对小鼠 (HepA) 瘤重的影响 ( $X \pm S$ )

组别	剂量 $\text{mg/kg}^{-1}$	动物数 (n)	动物体重(g)		瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
			给药前	给药后		
对照组	—	9	18.0 ± 1.41	26.3 ± 2.96	1.61 ± 0.38	
环磷酰胺	20	9	18.2 ± 1.72	21.4 ± 3.36	0.41 ± 0.15 <sup>***</sup>	74.5
HS(ig)	200	10	18.0 ± 1.89	27.1 ± 2.85	0.94 ± 0.34 <sup>***</sup>	41.6
HS(ig)	100	10	18.0 ± 1.33	26.9 ± 2.18	1.12 ± 0.30 <sup>**</sup>	30.4
HS(ig)	50	10	18.1 ± 1.20	26.8 ± 2.25	1.21 ± 0.53 <sup>#</sup>	24.8
HS(ip)	100	10	18.1 ± 1.37	24.2 ± 1.81	0.95 ± 0.37 <sup>**</sup>	41.0
HS(ip)	50	10	18.1 ± 1.20	26.0 ± 3.09	1.01 ± 0.43 <sup>**</sup>	37.3
HS(ip)	25	10	18.1 ± 1.45	24.0 ± 3.16	1.17 ± 0.64 <sup>#</sup>	27.3

注：与对照组比较，# $p > 0.05$ ；\*\* $p < 0.01$ ；\*\*\* $p < 0.001$

表 19 HS 对小鼠 U<sub>14</sub> 瘤重的影响 ( $X \pm S$ )

组别	剂量 $\text{mg/kg}^{-1}$	动物体重(g)		瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
		给药前	给药后		
对照组	—	18.3 ± 0.95	28.9 ± 2.98(9)	1.84 ± 0.40	
环磷酰胺	20	18.6 ± 1.08	25.7 ± 3.40(10)	1.21 ± 0.34 <sup>**</sup>	34.2
HS(ig)	200	18.5 ± 0.85	24.7 ± 4.92(7)	1.02 ± 0.50 <sup>**</sup>	44.6
HS(ig)	100	18.5 ± 0.85	26.4 ± 3.62(8)	1.20 ± 0.32 <sup>*</sup>	34.7
HS(ig)	50	18.5 ± 0.85	26.2 ± 3.90(9)	1.32 ± 0.61 <sup>*</sup>	28.3
HS(ip)	100	18.4 ± 0.84	26.1 ± 3.04(10)	1.00 ± 0.54 <sup>**</sup>	45.7
HS(ip)	50	18.4 ± 0.84	24.0 ± 3.80(10)	1.28 ± 0.21 <sup>**</sup>	30.4
HS(ip)	25	18.4 ± 0.84	26.1 ± 3.14(10)	1.44 ± 0.84 <sup>#</sup>	21.7

注：与对照组比较，# $p > 0.05$ ；\* $p < 0.05$ ；\*\* $p < 0.01$ ；

表 20 HS 对小鼠艾氏腹水瘤重的影响 ( $X \pm S$ )

组别	剂量 $\text{mg/kg}^{-1}$	动物体重(g)		瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
		给药前	给药后		
对照组	—	20.4 ± 0.97	30.3 ± 2.71(10)	1.91 ± 1.10	
环磷酰胺	20	20.4 ± 0.97	26.6 ± 3.89(10)	1.45 ± 0.52 <sup>#</sup>	24.1
HS(ig)	200	20.5 ± 0.85	27.8 ± 3.53(9)	1.46 ± 0.32 <sup>#</sup>	23.6
HS(ig)	100	20.4 ± 0.97	26.9 ± 3.99(10)	1.70 ± 0.54 <sup>#</sup>	11.0
HS(ig)	50	20.5 ± 0.85	29.0 ± 2.18(9)	1.50 ± 0.68 <sup>#</sup>	21.5
HS(ip)	100	20.4 ± 0.97	28.2 ± 1.86(9)	1.78 ± 0.80 <sup>#</sup>	6.8
HS(ip)	50	20.4 ± 0.97	27.1 ± 2.56(10)	2.07 ± 0.85 <sup>#</sup>	-8.4
HS(ip)	25	20.4 ± 0.97	30.5 ± 4.72(10)	2.27 ± 1.05 <sup>#</sup>	37.3

注：与对照组比较，# $p > 0.05$ ；\* $p < 0.05$ ；

由表 17-20 可看到，本发明的 HS 在体内对肿瘤有明显抑制作用。

## 权利要求

1. 德欧心捷宁在制备用于预防或治疗心血管疾病或症状、抑制肿瘤及降血脂的药物中用途。
2. 用于预防或治疗心血管疾病或症状，抑制肿瘤及降血脂的组合物，其包括德欧心捷宁及无毒且惰性的载体或赋形剂。
3. 预防或治疗心血管疾病或症状，抑制肿瘤及降血脂的方法，其包括将预防或治疗有效量的德欧心捷宁给予需要的哺乳动物。
4. 权利要求 1 的用途，其中德欧心捷宁可以片剂、胶囊、溶液、混悬剂、粒剂、粉剂或注射液形式使用。
5. 权利要求 2 的组合物，其中该组合物是片剂、胶囊、溶液、混悬剂、粒剂、粉剂或注射液形式。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN01/01272

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K 31/58 31/56 A61P 9/00 9/10 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

A61K 31/58 31/56

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACT; CHINA JOURNAL NET DOCUMENT DATABASE;

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; PAJ; CNPAT; CHINA JOURNAL NET DOCUMENT DATABASE; CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACT;

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3.890,438(Mitchell N. Cayen; et. al.) 17.06.1975 Column 3 line 25-33; Column 5 line 8-25, Examples 3 and 4	1-5
X	Nature Product and Development (Li ji; Chen jun-jie; et.al.) 1999, 11(1), Abstract	1
X	Joural of Zhejiang Chinese Medicine(Ma xiang-rong) 1996, no. 9, pp. 396	1
X	Joural of Chengdu University of TCM(Jia min-ru; et. al.) 1999, Mar. vol.22 no. 4 pp.41-45	1
A	CN 1293199(Yu biao; et. al.) 02.05.2001	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22. May. 2002(22.05.02)

Date of mailing of the international search report  
30 MAY 2002

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
Zhou ying-zhi  
Telephone No. 86-10-62093104

姿周  
印英

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN01/01272

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on protest** The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN 01/01272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
US	1975-03-11	DE 2348176 BE 805634 NL 7313519 FR 2201893 DD 106948 ZA 7307246 CA 985172 GB 1439625 HU 12179 CS 7306877	1974-04-11 1974-04-03 1974-04-09 1974-06-07 1974-04-12 1975-03-11 1976-03-09 1976-06-16 1976-09-28 1979-08-31
CN 1293199	2001-05-02	None.	

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 01/01272

**A. 主题的分类**

IPC 7 A61K 31/58 31/56 A61P 9/00 9/10 35/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

**B. 检索领域 A61K 31/58 31/56**

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘 中国期刊网专题全文数据库

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI EPODOC CNPAT PAJ 中国药学文摘 中国期刊网专题全文数据库

**C. 相关文件**

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	US 3,890,438 (Mitchell N.Cayen; et.al.) 17. 06.1975 第 3 栏 25 – 33 行, 第 5 栏 8 – 25 行, 实施例 3 和 4	1-5
X	天然产物与开发(李忌; 陈俊杰等) 1999, 11(1), 摘要	1
X	浙江中医杂志(马祥荣), 1996. 9 期. 396 页	1
X	成都中医药大学学报(贾敏如等) 1999 年 3 月 22 卷 4 期 41 – 45 页	1
A	CN 1293199(俞飚等) 2001 年 5 月 2 日	1

 其余文件在 C 栏的续页中列出。 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

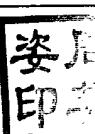
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期 22.5 月.2002 (22.05.02)	国际检索报告邮寄日期 30.5 月 2002 (02.05.30)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: 86-10-62019451	受权官员 周英姿 电话号码: 86-10-62093104 

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 01/01272

### 第I栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第 1 页第 1 项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求 (编号) :

因为它们涉及到不要求本国际检索单位检索的主题, 即:

2.  权利要求 (编号) :

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以至于不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:

3.  权利要求 (编号) :

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

### 第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第 1 页第 2 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1.  由于申请人按时缴纳了所要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求都进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3.  由于申请人仅按时缴纳了部分所要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求 (编号) :

4.  申请人未按时缴纳所要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首先提到的发明;  
包含该发明的权利要求是 (编号) :

关于异议的说明:  申请人的异议书随附加检索费同时提交。  
 支付附加检索费时未提交异议书。

## 国际检索报告

关于同族专利成员的情报

国际申请号

PCT/CN 01/01272

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US	1975-03-11	DE 2348176 BE 805634 NL 7313519 FR 2201893 DD 106948 ZA 7307246 CA 985172 GB 1439625 HU 12179 CS 7306877	1974-04-11 1974-04-03 1974-04-09 1974-06-07 1974-04-12 1975-03-11 1976-03-09 1976-06-16 1976-09-28 1979-08-31
CN 1293199	2001-05-02	无	