

(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:  
2004年8月19日(19.08.2004)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2004/069246 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/435, 31/55, 31/445, 31/56, 31/352, A61P 25/28

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000104

(22) 国际申请日: 2004年2月9日(09.02.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03102139.5 2003年2月9日(09.02.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 山东绿叶天然药物研究开发有限公司(SHANDONG LUYE NATURAL DRUGS RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY LTD.) [CN/CN]; 中国山东省烟台市莱山区宝源路9号, Shandong 264003 (CN); 烟台大学药学院(SCHOOL OF PHARMACY, YANTAI UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国山东省烟台市莱山区清泉路, Shandong 264005 (CN)。

(72) 发明人:及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 傅风华(FU, Fenghua) [CN/CN]; 蒋王林(JIANG, Wanglin) [CN/CN]; 郑胜国(ZHENG, Shengguo) [CN/CN]; 田京伟(TIAN, Jingwei) [CN/CN]; 刘珂(LIU, Ke) [CN/CN]; 中国山东省烟台市莱山区宝源路9号, Shandong 264003 (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); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

- 包括国际检索报告。
- 包括经修改的权利要求及声明。

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: DRUG COMPOSITIONS COMPRISING INHIBITORS OF CHOLINESTERASE FOR TREATING SENILE DEMENTIA

(54) 发明名称: 治疗老年性痴呆的胆碱酯酶抑制剂药物组合物

(57) Abstract: The present invention relates to drug compositions comprising inhibitors of cholinesterase for treating senile dementia, especially those containing anticholinergic drugs, wherein the anticholinergic drugs are M-receptor blocking agents which can not cross blood-cerebrospinal fluid barrier. The compositions can reduce gastrointestinal-tract side-effect without reducing the treatment in senile dementia, and the use of inhibitors of cholinesterase for treating senile dementia is widened.

(57) 摘要

本发明涉及治疗老年性痴呆的胆碱酯酶抑制剂药物组合物, 具体地涉及含有抗胆碱药的胆碱酯酶抑制剂药物组合物。其中抗胆碱药为不能或不易透过血脑屏障的 M 受体阻断剂, 由于加入了抗胆碱药, 该复方产品在不降低胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆的药效的前提下, 明显减少了胃肠道的副作用, 从而大大提高了胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆的应用范围。

## 治疗老年性痴呆的胆碱酯酶 抑制剂药物组合物

### 技术领域

本发明涉及一种治疗老年性痴呆的药物组合物，具体地涉及一种含有抗胆碱药和胆碱酯酶抑制剂的药物组合物。。

### 背景技术

老年性痴呆主要包括阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆，阿尔茨海默病约占 60-70%，血管性痴呆约占 20-30%。阿尔茨海默病(AD)是一种最常见的年龄相关性痴呆症，仅在美国患病人数就有近 400 万。65 岁以上人群年龄每增加 5 岁患病人数就增加一倍。老年人口在全球多数地区呈不断增加趋势，AD 已成为威胁公众健康的严重问题。

突触功能不全或丧失可能是形成痴呆症状的一个重要因素。神经化学研究提示，在 AD，新皮层及海马中含有乙酰胆碱(ACh)、谷氨酸和 5-羟色胺(5HT)的突触最先受到影响。AD 病人新皮层和海马乙酰胆碱转移酶水平持续下降，且与认知功能减退相关的起源于前脑基底的胆碱能细胞数量减少，表明特别是胆碱能神经传导受损形成了 AD 的临床症状。在人和实验动物中，前脑基底部神经元损伤和毒蕈碱 ACh 受体的药理阻滞，会损害记忆和注意力，表明胆碱能途径在受 AD 影响的重要认知功能中发挥作用。最近对疾病程度较轻的脑进行研究显示，在 AD 早期胆碱损失很少。目前已证实，胆碱酯酶抑制剂(ChEI)对轻至中度 AD 病人有效。

目前已有的 ChEI 如他克林(tacrine)、多奈哌齐(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)获美国 FDA 批准用于轻至中度 AD 的对症治疗。在中国石杉碱甲也已被批准用于 AD 的治疗。

应该说, 在无不良反应的情况下对中枢胆碱酯酶的抑制程度越高, 病人获得临床改善的可能性越大, 然而, ChEI 的使用受到不良反应的限制。ChEI 阻止突触部位 ACh 的水解, 从而增加胆碱 (M 和 N) 受体对其的利用, 这种作用发生在中枢主要产生治疗作用, 但同时发生在外周的作用则产生明显的不良反应。ChEI 在剂量足够高时都会引起外周和中枢神经胆碱能不良反应。常见的外周胆碱能不良反应包括消化道反应 (如上腹不适、恶心、呕吐、厌食、腹泻)、心动过缓、肌肉痛性痉挛或无力、脸红和鼻溢。中枢反应包括失眠、恶梦及不安或恐慌样症状。影响临床使用的主要原因是 ChEI 引起的消化道反应。较高剂量使用、低体重病人及向上调整药物剂量期间, 不良反应更显著。因此严重限制了 ChEI 在治疗 AD 中的应用。

由于 ChEI 临床应用有消化道不良反应而限制了 ChEI 的应用, 因此开发一种不会影响 ChEI 的疗效, 且又能降低消化道不良反应的胆碱酯酶药物组合物具有十分重要的医用价值。

### 发明内容

本发明提供了含有抗胆碱药和胆碱酯酶抑制剂的药物组合物。

本发明还提供了含有抗胆碱药和胆碱酯酶抑制剂的药物组合物的制备方法。

抗胆碱药物 (M 受体阻断剂) 具有拮抗乙酰胆碱和各种拟胆碱药的毒蕈碱样作用, 药理表现为松弛多种平滑肌, 抑制多种腺体分泌、加速心率、散大瞳孔。在临床上, 该类药物应用较广, 目前主要用于解除胃肠平滑肌痉挛所致疾病的治疗, 也用于有机磷毒剂中毒和其他胆碱酯酶抑制剂中毒的解救治疗。但由于其可拮抗胆碱酯酶抑制剂的毒蕈碱样 (M 样作用) 作用, 拮抗中枢的毒蕈碱样作用, 会导致胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆药效的降低, 因此临床上不与以抑制胆碱酯酶为治疗目的的胆碱酯酶抑制剂同时使用。与此同时其还可以拮抗外周的毒蕈碱样作用, 这种作用将可能减少胆碱酯酶抑

制剂治疗老年性痴呆时引起的外周不良反应。

为了降低胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆过程中的消化道不良反应，同时又不降低其药效，本发明人进行了大量的实验研究，惊奇地发现选择不能或不易透过血脑屏障的 M 受体阻断剂与胆碱酯酶抑制剂同时使用可消除胆碱酯酶抑制剂治疗老年痴呆过程中引起的上腹不适、恶心、呕吐、厌食及腹泻等消化道不良反应，但并不降低胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆的药物的药效。

本发明所提及的不能或不易透过血脑屏障的 M 受体阻断剂可以是溴丙胺太林 (propantheline bromide 溴丙胺太林)、丁溴东莨菪碱 (scopolamine butylbromide)、溴甲胺太林 (methantheline bromide)、异丙碘胺 (isopropamide iodide)、戊沙溴胺 (valexamine)、甲溴东莨菪碱 (scopolamine methobromide)、甲硝东莨菪碱 (scopolamine methonitrate)、甲溴阿托品 (atropine methobromide)、甲硝阿托品 (atropine methonitrate)、地泊溴铵 (diponium bromide)、溴哌喷酯 (pipenzolate bromide)、喷塞溴铵 (penthienate bromide)、甲溴苯那替秦 (benactyzine methobromide)、二苯马尼 (diphenhydramine)、依美溴铵 (emeprium bromide) 或硫酸地布托林 (dibutoline sulfate)。其中 M 受体阻断剂优选为溴丙胺太林。

本发明所述的治疗老年性痴呆的胆碱酯酶抑制剂可以是作为药用的胆碱酯酶抑制剂或作为毒物使用的胆碱酯酶抑制剂（如有机磷农药），其中作为药用的胆碱酯酶抑制剂主要是指用于老年性痴呆治疗的胆碱酯酶抑制剂，如他克林 (tacrine)、多奈哌齐 (donepezil)、利斯的明 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine) 或石杉碱甲 (huperzine)，但并不限于此。

为了验证抗胆碱药能够降低胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆中的副作用，本发明人以溴丙胺太林作为 M 受体阻断剂的代表，以石

杉碱甲为治疗老年性痴呆的胆碱酯酶抑制剂的代表,进行动物实验,结果显示,不易透过血脑屏障的 M 受体阻断剂与胆碱酯酶抑制剂制成复方制剂,可明显拮抗由胆碱酯酶抑制剂引起的过强的胃排空和肠推动作用,对胆碱酯酶抑制剂引起的唾液过多分泌也有明显的抑制作用,即 M 受体阻断剂可减少胆碱酯酶抑制剂在老年性痴呆病人应用引起的上腹不适、恶心、呕吐、腹泻以及流涎等不良反应;对与胆碱酯酶抑制剂治疗相关的学习记忆指标,如跳台和避暗则无明显影响,即不降低胆碱酯酶抑制剂治疗老年性痴呆病人时改善认知、记忆的作用。

对老年性痴呆病人使用石杉碱甲组与石杉碱甲溴丙胺太林复方组胃肠道不良反应进行比较显示,单用石杉碱甲组胃肠道不良反应较多,石杉碱甲与溴丙胺太林组胃肠道不良反应明显减少。

不同厂家的石杉碱甲片或溴丙胺太林的崩解、溶出速度及溶出率存在差异有关,因此,将抗胆碱药与胆碱酯酶抑制剂制合理的复方,才能减少胆碱酯酶抑制剂的不良反应。

不易(或不能)透过血脑屏障的 M 受体阻断剂与胆碱酯酶抑制剂组成复方可明显减少胆碱酯酶抑制剂引起的胃肠道不良反应,提高病人的依从性,又不影响胆碱酯酶抑制剂对老年性痴呆的治疗作用。

抗胆碱药与胆碱酯酶抑制剂相比,前者的不良反应(口干、腹胀)程度轻,出现晚;后者的不良反应(上腹不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻)较突出,出现较早。因此,制成抗胆碱药先于胆碱酯酶抑制剂释放的复方制剂,将更有利于减少胆碱酯酶抑制剂的不良反应。

本发明所提供的含有抗碱药和胆碱酯酶抑制剂的药物组合物,其中胆碱酯酶抑制剂的含量为临床治疗老年性痴呆的剂量的 1-2 倍,其含量范围是 0.05-160mg; M 受体阻断剂的含量为不超过临床用于

胃肠痉挛解痉止痛的剂量，其含量范围是 0.5-400mg，其中溴丙胺太林的含量为 1-60 mg。其具体含量见表 1 和表 2。

表 1 药物组合物中胆碱酯酶抑制剂的含量

| 胆碱酯酶抑制剂 | 含量          |
|---------|-------------|
| 他克林     | 10 - 160 mg |
| 加兰他敏    | 4-100mg     |
| 利斯的明    | 1-24mg      |
| 多奈哌齐    | 5 - 20 mg   |
| 石杉碱甲    | 0.05-0.8 mg |

表 2 药物组合物中抗胆碱药的含量

| 抗胆碱药   | 含量          |
|--------|-------------|
| 溴丙胺太林  | 1-60 mg     |
| 丁溴东莨菪碱 | 5 - 40 mg   |
| 戊沙溴胺   | 10-60 mg    |
| 异丙碘胺   | 5 - 20 mg   |
| 盐酸地布托林 | 25 - 100 mg |
| 多奈哌齐   | 5 - 20 mg   |
| 二苯马尼   | 100-400 mg  |
| 喷噻溴铵   | 2.5-10 mg   |
| 甲硝东莨菪碱 | 2-16 mg     |
| 地泊溴铵   | 15-60 mg    |
| 甲溴阿托品  | 0.5-4 mg    |
| 溴哌喷酯   | 5-20mg      |
| 甲硝阿托品  | 1-4 mg      |
| 甲溴苯那替秦 | 10-40mg     |

注：表 1 中的胆碱酯酶抑制剂中的任一种可与表 2 中的抗胆碱药中的任一种组成组合物，同样，表 2 中的任一种抗胆碱药可与表 1 中的任一种胆碱酯酶抑制剂组成组合物。

本发明提供的胆碱酯酶抑制剂药物组合物可以通过口服、肌肉注射、皮肤等给药途径给药。可以以普通片剂、胶囊剂、颗粒剂或缓、控释的相应剂型存在。

具体实施方式

实施例 1 复方石杉碱甲溴丙胺太林片的制备：

|     |                          |        |
|-----|--------------------------|--------|
| 处方： | 石杉碱甲                     | 0.10g  |
|     | 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
|     | 乳糖                       | 100.0g |
|     | 微晶纤维素                    | 73.0g  |
|     | 羧甲基淀粉钠                   | 10.0g  |
|     | 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
|     | 硬脂酸镁                     | 1.0g   |
|     | 共制成                      | 1000 片 |

制备：1. 称取石杉碱甲 0.1g，置研钵中，加入等量（0.1g）的羧甲基淀粉钠，充分研磨均匀，再加入等量（0.2g）羧甲基淀粉钠研匀并依此分别加入 0.4、0.8、1.6、3.2、3.7g 的羧甲基淀粉钠研匀，在此混合粉末中加入溴丙胺太林 15.0g 充分混匀得混合粉末 A。

2. 称取乳糖 100.0g，微晶纤维素 73.0g，加入上述混合粉末 A 中，充分混合均匀，加入 3%PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，22 目筛制粒，60℃干燥 3 小时，20 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀后 φ8mm 浅凹冲压片，调节片重约 200mg。

实施例 2 复方加兰他敏溴丙胺太林胶囊的制备：

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 处方：加兰他敏                  | 10.0g  |
| 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
| 淀粉                       | 120.0g |
| 糊精                       | 33.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| <hr/>                    |        |
| 共制成                      | 1000 粒 |

制备：分别称取处方量的加兰他敏、溴丙胺太林、淀粉和糊精，充分混合均匀，加入 3%的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，30 目筛制粒，60℃干燥约 3 小时，28 目筛整粒，装 2 号胶囊，调节装量约 180mg。

#### 实施例 3 复方多奈哌齐溴丙胺太林胶囊的制备：

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 处方：多奈哌齐                  | 10.0g  |
| 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
| 淀粉                       | 120.0g |
| 糊精                       | 33.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| <hr/>                    |        |
| 共制成                      | 1000 粒 |

制备：分别称取处方量的多奈哌齐、溴丙胺太林、淀粉和糊精，充分混合均匀，加入 3%的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，30 目筛制粒，60℃干燥约 3 小时，28 目筛整粒，装 2 号胶囊，调节装量约 180mg。

#### 实施例 4 复方利斯的明溴丙胺太林胶囊的制备：

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 处方：利斯的明                  | 4.0g   |
| 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
| 淀粉                       | 120.0g |
| 糊精                       | 33.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| <hr/>                    |        |

共制成 1000 粒

制备：分别称取处方量的利斯的明、溴丙胺太林、淀粉和糊精，充分混合均匀，加入 3%的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，30 目筛制粒，60℃干燥约 3 小时，28 目筛整粒，装 2 号胶囊，调节装量约 180mg。

实施例 5：溴丙胺太林为外层，石杉碱甲为核心片的压制包衣片。

石杉碱甲核心片处方：

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 石杉碱甲                     | 0.1g   |
| 预胶化淀粉                    | 88.0g  |
| 羧甲基淀粉钠                   | 10.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| 硬脂酸镁                     | 0.5g   |
| 共制成                      | 1000 片 |

压制包衣片处方

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 核心片                      | 1000 片 |
| 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
| 微晶纤维素                    | 52.0g  |
| 乳糖                       | 100.0g |
| 羧甲基淀粉钠                   | 10.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| 硬脂酸镁                     | 1.0g   |
| 共制成                      | 1000 片 |

制备：1. 称取石杉碱甲 0.1g，置研钵中，加入等量（0.1g）的羧甲基淀粉钠，充分研磨均匀，再加入等量（0.2g）羧甲基淀粉钠研匀并依此分别加入 0.4、0.8、1.6、3.2、3.7g 的羧甲基淀粉钠研匀得混合粉末 A。往此粉末 A 中加入预胶化淀粉 88.0g，充分混合均匀，

加入 3% 的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材, 28 目筛制粒, 60℃ 干燥约 3 小时, 26 目筛整粒, 加入 0.5g 硬脂酸镁, 混合均匀后  $\phi$  6mm 浅凹冲压片, 调节片重约 100mg。

2. 称取处方量的溴丙胺太林、乳糖、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠充分混合均匀, 加入 3%PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材, 28 目筛制粒, 60℃ 干燥 3 小时, 26 目筛整粒, 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀得颗粒 B。

3. 选用  $\phi$  9mm 浅凹冲压制包衣片, 先称取 90mg 颗粒 B 置中模中, 再取石杉碱甲核心片置于此颗粒上中模的正中间位置, 加入另 90mg 颗粒 B 后压片即得

实施例 6: 溴丙胺太林为胃溶片, 石杉碱甲为肠溶片, 2 片装于一个胶囊的制剂

石杉碱甲片处方:

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 石杉碱甲                     | 0.10g  |
| 预胶化淀粉                    | 138.0g |
| 羧甲基淀粉钠                   | 10.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| 硬脂酸镁                     | 0.75g  |
| 共制成                      | 1000 片 |

溴丙胺太林片处方:

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 溴丙胺太林                    | 15.0g  |
| 预胶化淀粉                    | 123.0g |
| 羧甲基淀粉钠                   | 10.0g  |
| 3%PVP <sub>K30</sub> 水溶液 | 适量     |
| 硬脂酸镁                     | 0.75g  |
| 共制成                      | 1000 片 |

制备：1. 称取石杉碱甲 0.1g，置研钵中，加入等量（0.1g）的羧甲基淀粉钠，充分研磨均匀，再加入等量（0.2g）羧甲基淀粉钠研匀并依此分别加入 0.4、0.8、1.6、3.2、3.7g 的羧甲基淀粉钠研匀得混合粉末。往此混合粉末中加入预胶化淀粉 138g，充分混合均匀后加入 3% 的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，28 目筛制粒，60℃ 干燥约 3 小时，26 目筛整粒，加入 0.75g 硬脂酸镁，混合均匀后  $\phi$  6mm 浅凹冲压片，调节片重约 150mg，包肠溶衣即得。

2. 称取处方量的溴丙胺太林、预胶化淀粉和羧甲基淀粉钠充分混合均匀，加入 3% 的 PVP<sub>K30</sub> 水溶液适量制软材，28 目筛制粒，60℃ 干燥约 3 小时，26 目筛整粒，加入 0.75g 硬脂酸镁，混合均匀后  $\phi$  6mm 浅凹冲压片，调节片重约 150mg，包胃溶衣即得。

3. 将上述石杉碱甲肠溶衣片及溴丙胺太林胃溶衣片各取一片，置 1 号胶囊中即得。

实施例 7：溴丙胺太林为胃溶微丸，加兰他敏为肠溶微丸，装于同一胶囊的微丸胶囊制剂。

#### 加兰他敏微丸处方

|               |          |
|---------------|----------|
| 加兰他敏（120 目）   | 10.0g    |
| 乳糖（120 目）     | 70.0g    |
| 空白丸芯（30~40 目） | 适量       |
| 1% 羟丙基甲基纤维素   | 适量       |
| 制成            | 1000 粒胶囊 |

#### 溴丙胺太林微丸处方

|               |          |
|---------------|----------|
| 溴丙胺太林（120 目）  | 15.0g    |
| 乳糖（120 目）     | 65.0g    |
| 空白丸芯（30~40 目） | 适量       |
| 1% 羟丙基甲基纤维素   | 适量       |
| 制成            | 1000 粒胶囊 |

操作: 1. 采用粉末层积法制备微丸, 使用 BZJ-360MII 型包衣造粒机, 称取 30~40 目空白丸芯 400g 置造粒锅中, 另将按处方比例混合好的加兰他敏、乳糖置固体加料斗中, 以 1% 羟丙基甲基纤维素为粘合剂, 开机, 主机转速 200~300rpm, 鼓风流量约 300L/min, 喷浆泵转速 8

10~15rpm, 供粉机转速 10~20rpm, 待药丸长至约 20 目大小时停止供粉, 维持喷浆泵转速 6rpm 抛光 15 分钟后出锅, 60℃ 烘干, 筛分选取 18~26 目筛的含药微丸包肠溶衣即得。

2. 称取 30~40 目空白丸芯 400g 置造粒锅中, 另将按处方比例混合好的溴丙胺太林、乳糖置固体加料斗中, 以 1% 羟丙基甲基纤维素为粘合剂, 开机, 主机转速 200~300rpm, 鼓风流量约 300L/min, 喷浆泵转速 10~15rpm, 供粉机转速 10~20rpm, 待药丸长至约 20 目大小时停止供粉, 维持喷浆泵转速 6rpm 抛光 15 分钟后出锅, 60℃ 烘干, 筛分选取 18~26 目筛的含药微丸即得。

3. 分别测定加兰他敏肠溶微丸和溴丙胺太林微丸的含量, 按每粒胶囊含加兰他敏 10.0mg、溴丙胺太林 15.0mg 的比例称取加兰他敏肠溶微丸和溴丙胺太林微丸混合均匀后装 1 号胶囊即得。

## 试验例

试验 1 小鼠口服石杉碱甲后不同时间对正常小鼠小肠蠕动的影

受试药物: 石杉碱甲 (山东省天然药物工程技术研究中心提供); 甲基橙 (中国医药上海化学试剂站, 批号: 000304); 碳酸氢钠 (上海试剂四厂, 批号: 990612); 东莨菪碱注射液 (上海禾丰制药有限公司, 批号: 000201)

仪器: 离心机 (DL-4000B 冷冻离心机, 上海安亭科学仪器厂); 分光光度计 (UV-9100 北京瑞利科学仪器厂); JZZ94 多功能回避性条件反射仪 中国医学科学院药物研究所研制

动物：二级昆明种小白鼠，雌雄各半，体重 19-21g，山东省天然药物工程技术研究中心实验动物中心提供，动物合格证：鲁动（质）字 2001003；家兔，体重 2.8~3.5kg，雌雄各半，山东省天然药物工程技术研究中心实验动物中心提供，动物合格证：鲁动（质）字 2001004

#### 试验目的：

给正常小鼠灌服活性炭，以活性炭在小肠中的推进率为指标，观察石杉碱甲对小鼠小肠蠕动的的影响。

#### 试验内容：

取小鼠 60 只，禁食 12 小时，随机分 5 组，分别为石杉碱甲组 1（给药后 20 分钟）、石杉碱甲组 2（给药后 40 分钟）、石杉碱甲组 3（给药后 60 分钟）、空白对照组、吗丁啉组，每组 12 只，石杉碱甲组给药剂量为 0.4mg/kg，吗丁啉组给药剂量为 20mg/kg，给药体积均为 0.2ml/20g，按各时间点灌服 5% 的活性炭混悬液，20 分钟后处死小鼠，剖腹取出肠管，测量幽门至活性炭前沿的距离作为“活性炭肠内推进距离”，测量幽门至盲肠的距离作为全肠长度，按下式计算：活性炭推进率=活性炭肠内推进距离（cm）/全肠长度（cm）\*100% 各组活性炭推进率采用组间 t 检验，进行统计学处理。

#### 试验结果：

表 1 石杉碱甲对正常小鼠小肠蠕动的的影响

| 组别      | 剂量（mg/kg） | 活性炭推进率（%）   |
|---------|-----------|-------------|
| 空白对照组   | ——        | 71.7 ± 6.7  |
| 吗丁啉组    | 20        | 85.3 ± 2.3* |
| 石杉碱甲组 1 | 0.4       | 85.7 ± 8.1* |
| 石杉碱甲组 2 | 0.4       | 82.8 ± 6.0* |
| 石杉碱甲组 3 | 0.4       | 76.6 ± 2.3  |

注：与空白对照组比 \*P<0.05, \*\*P<0.01; P<0.05

从上表可以看出, 石杉碱给药后 20、40 分钟灌服 5% 的活性炭有明显促进小鼠小肠蠕动的的作用 ( $P<0.05$ ), 石杉碱给药后 60 分钟灌服 5% 的活性炭没有明显促进小鼠小肠蠕动的的作用。

试验 2 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对正常小鼠小肠蠕动的的影响  
试验目的:

给正常小鼠灌服活性炭, 以活性炭在小肠中的推进率为指标, 观察溴丙胺太林对石杉引起的小鼠小肠蠕动加强作用的影响。

试验内容:

取小鼠 48 只, 禁食 12 小时, 随机分 4 组, 分别为石杉碱甲组、石杉碱甲与溴丙胺太林复方组、空白对照组、吗丁啉组, 每组 12 只, 剂量为 0.4、0.4 + 2.5mg/kg、20 mg/kg, 给药体积均为 0.2ml/20g, 给药后 20 分钟后, 灌服 5% 的活性炭混悬液, 20 分钟后处死小鼠, 剖腹取出肠管, 测量幽门至活性炭前沿的距离作为“活性炭肠内推进距离”, 测量幽门至盲肠的距离作为全肠长度, 按下式计算: 活性炭推进率 = 活性炭肠内推进距离 (cm) / 全肠长度 (cm) \* 100%。

各组活性炭推进率采用组间 t 检验, 进行统计学处理。

试验结果:

表 2 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对正常小鼠小肠蠕动的的影响

| 组别                | 剂量(mg/kg) | 活性炭推进率)                 |
|-------------------|-----------|-------------------------|
| 空白对照组             | ———       | 65.7 ± 1.4              |
| 吗丁啉组              | 20        | 75.3 ± 8.9*             |
| 石杉碱甲组             | 0.4       | 73.8 ± 8.6*             |
| 石杉碱甲与溴丙胺<br>太林复方组 | 0.4 + 2.5 | 64.0 ± 9.2 <sup>d</sup> |

注: 与空白对照组比 \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; 与石杉碱甲组比<sup>d</sup> $P<0.05$

从上表可以看出, 石杉碱给药后 20 分钟灌服 5% 的活性炭有明显促进小鼠小肠蠕动的作用 ( $P < 0.05$ ); 溴丙胺太林对石杉碱甲引起的小鼠小肠蠕动加强作用具有明显的抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 溴丙胺太林与石杉碱甲复方使小鼠小肠炭末推进率基本回复到正常水平。

### 试验 3 溴丙胺太林与石杉碱甲复方对正常小鼠胃排空的影响

#### 试验目的:

给正常小鼠灌服甲基橙, 以胃中甲基橙残留率为指标, 观察溴丙胺太林与石杉碱甲复方是否有抑制石杉碱促进胃排空的作用。

#### 试验内容:

取小鼠 48 只, 雌雄各半, 禁食 12 小时, 随机分组, 分别为空白对照组、吗丁啉组、石杉碱甲组、石杉碱甲与溴丙胺太林复方组, 每组 12 只, 给药组剂量分别为 20 mg/kg、0.4、0.4 + 2.5mg/kg, 给药体积均为 0.2ml/20g, 给药后 20 分钟后, 灌服 0.2ml 0.1% 甲基橙溶液, 给甲基橙后 20 分钟处死小鼠, 剖腹, 取胃, 将胃置于 10ml 西林瓶中, 加入 8ml 0.1% 的碳酸氢钠溶液用小剪刀剪开胃, 将胃内容物充分洗于碳酸氢钠溶液中, 摇匀, 取上清液, 置入试管中, 200rpm 离心 10 分钟, 取上清液于 420nm 处测定各管吸收值, 0.1% 的碳酸氢钠溶液调零点, 并以 0.1% 甲基橙溶液 0.2ml 加入 8ml 0.1% 的碳酸氢钠溶液摇匀后测吸收度作为基数甲基橙光密度, 按下式计算甲基橙胃残留率: 甲基橙胃残留率 (%) = 胃甲基橙光密度 / 基数甲基橙光密度 \* 100%。

各组甲基橙胃残留率采用组间 t 检验, 进行统计学处理。

#### 试验结果:

表 3 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对正常小鼠胃排空的影响

| 组别    | 剂量 (mg/kg) | 光密度           | 甲基橙胃残留率 (%)  |
|-------|------------|---------------|--------------|
| 空白对照组 |            | 0.306 ± 0.080 | 50.9 ± 3.2   |
| 吗丁啉组  | 20         | 0.188 ± 0.056 | 31.3 ± 9.4** |
| 石杉碱甲组 | 0.4        | 0.219 ± 0.072 | 31.4 ± 1.9*  |
| 两药复方  | 0.4+2.5    | 0.298 ± 0.073 | 49.6 ± 2.1   |

注：与空白对照组比\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

从上表可以看出，吗丁啉组可显著促进小鼠胃排空 ( $P < 0.01$ )，石杉碱甲组也明显促进胃排空 ( $P < 0.05$ )，溴丙胺太林与石杉碱甲复方使胃排空基本回复到正常水平。

#### 试验 4 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对由东莨菪碱诱发小鼠记忆障碍的影响

##### 4.1 避暗试验

试验目的：

通过小鼠避暗试验，观察给予小鼠石杉碱甲以及石杉碱甲与溴丙胺太林复方对由东莨菪碱诱发小鼠记忆障碍的影响

试验内容：

小鼠 48 只，取小鼠 36 只，雌雄各半，ip 东莨菪碱 4.5mg/kg，用被动回避性条件反射仪，将小鼠面部背向洞口放明室，同时启动记录装置，进行避暗训练。1 天后，随机分 3 组，分别为石杉碱甲组、石杉碱甲与溴丙胺太林复方组、模型组，每组 12 只，剂量为 0.4、0.4 + 2.5mg/kg，给药体积均为 0.2ml/20g，模型组给予同体积的 NS，给药后 20 分钟后，将小鼠面部背向洞口放明室，同时启动记录装置，记录 5min 内小鼠由明室进入暗室的潜伏期与 5min 内错误次数，以潜伏期与错误次数衡量小鼠的学习记忆能力。

表 4 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对东莨菪碱致记忆障碍小鼠的影响

| 组别     | 剂量 (mg/kg) | 潜伏期                       | 错误次数                      |
|--------|------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常组    | NS         | 36.8 ± 2.6                | 1.4 ± 0.81                |
| 模型组    | NS         | 9.62 ± 6.84 <sup>△△</sup> | 3.85 ± 1.38 <sup>△△</sup> |
| 石杉碱甲组  | 0.4        | 41.2 ± 7.35 <sup>**</sup> | 1.75 ± 1.04 <sup>**</sup> |
| 石与溴复方组 | 0.4+2.5    | 39.8 ± 8.41 <sup>**</sup> | 1.85 ± 1.19 <sup>**</sup> |

注: 与模型组比<sup>\*</sup>P<0.05, <sup>\*\*</sup>P<0.01; 与正常组比<sup>△</sup>P<0.05, <sup>△△</sup>P<0.01

石杉碱甲可显著延长小鼠由明室进入暗室的潜伏期 ( $P < 0.01$ ), 减少由明室进入暗室的错误次数; 溴丙胺太林与石杉碱甲复方与石杉碱甲单用比较, 使小鼠由明室进入暗室的潜伏期及错误次数无明显差异。

#### 4.2 跳台试验

试验目的:

通过小鼠跳台试验, 观察给予小鼠石杉碱甲以及石杉碱甲与溴丙胺太林复方对由东莨菪碱诱发小鼠记忆障碍的影响

试验内容:

分组和给药方法同上。将小鼠放入跳台反射箱内, 然后通以 38V 交流电, 记录 5min 内小鼠受电击次数。24h 后测试放于平台上的小鼠跳至铜栅上的潜伏期及 5min 内的错误次数作为记忆成绩。

训练前让动物适应 3min, 然后将动物背向洞口放入明室; 同时启动自动记录装置, 记录 5min 内动物进入暗室的潜伏期及错误次数, 24h 后测验记忆成绩。

表 5 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对东莨菪碱致记忆障碍小鼠(跳台)的影响

| 组别                | 剂量 (mg/kg) | 错误次数                      |
|-------------------|------------|---------------------------|
| 正常组               | NS         | 2.25 ± 1.58               |
| 模型组               | NS         | 4.75 ± 2.05 <sup>Δ</sup>  |
| 石杉碱甲组             | 0.4        | 2.11 ± 0.93 <sup>**</sup> |
| 石杉碱甲与溴丙胺太林<br>复方组 | 0.4+2.5    | 2.24 ± 1.02 <sup>**</sup> |

注: 与模型组比<sup>\*</sup>P<0.05, <sup>\*\*</sup>P<0.01; 与正常组比<sup>Δ</sup>P<0.05, <sup>ΔΔ</sup>P<0.01

石杉碱甲可显著延长小鼠由明室进入暗室的潜伏期 (P < 0.01), 减少由明室进入暗室的错误次数; 石杉碱甲与溴丙胺太林复方使小鼠由明室进入暗室的错误次数与石杉碱甲基本一致。

## 试验 5 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对家兔唾液腺分泌的影响

### 试验目的

通过对家兔唾液腺分泌试验, 观察给予小鼠石杉碱甲以及石杉碱甲与溴丙胺太林复方对家兔唾液腺分泌的影响

### 2、试验内容

取家兔 18 只, 分 3 组, 每组 6 只, 雌雄各半, 停食 24 小时, 只供水, 分别为石杉碱甲 13 组、石杉碱甲与溴丙胺太林复方组、正常组给药前分别测定各兔的唾液分泌量。测定方法是用止血钳将相近重量的干棉球 (100 ± 10mg) 一个, 分别在兔口腔的一侧颊部先揩一遍, 后将棉球放在上齿最后一颗牙齿内侧靠近腮腺开口处, 2min 后取出, 减去棉球干重, 为唾液量, 将两侧的唾液量相加, 即为该兔的唾液量, 给药剂量为 0.1、0.1 + 0.6mg/kg, 给药体积均为 0.5ml/kg, 给药后 15 分钟后, 收集唾液, 10 分钟记录唾液量一次,

比较给药前后 30 分钟内三组唾液量。

表 6 石杉碱甲与溴丙胺太林复方对家兔唾液腺分泌的影响

| 组别                | 剂量 (mg/kg) | 给药前唾液量<br>(mg) | 给药后唾液量<br>(mg) |
|-------------------|------------|----------------|----------------|
| 正常组               | NS         | 503 ±108       | 487 ±129       |
| 石杉碱甲组             | 0.1        | 487 ±113       | 1026 ±265**    |
| 石杉碱甲与溴丙胺太林<br>复方组 | 0.1+0.6    | 526 ±135       | 544 ±121       |

注：与空白对照组比\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

石杉碱甲可显著促进家兔唾液分泌 ( $P < 0.01$ )，石杉碱甲与溴丙胺太林复方使家兔唾液分泌基本回复到正常水平。

试验 6 老年性痴呆病人使用石杉碱甲组与石杉碱甲和溴丙胺太林复方（因无国家批准的复方制剂，以两药溶解后同服替代）组胃肠道不良反应的比较

将诊断为老年性痴呆的病人 40 人随机分为两组，每组 20 人，一组给予石杉碱甲胶囊 0.1 mg，一日 2 次；另一组给予石杉碱甲胶囊 0.1 mg 和溴丙胺太林 15 mg，一日 2 次，观察给药后 30 分钟、1 小时的胃肠道反应，观察指标包括上腹不适、恶心、呕吐。结果显示，单用石杉碱甲组，有 6 人出现上腹不适，4 人出现恶心，1 人反应较重出现呕吐；石杉碱甲与溴丙胺太林复方组，有 2 人出现上腹不适，无人出现恶心和呕吐。表明溴丙胺太林与石杉碱甲复方可明显减少石杉碱甲引起的胃肠道反应。

## 权 利 要 求

1. 一种治疗老年性痴呆的药物组合物,含有胆碱酯酶抑制剂和抗胆碱药。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,胆碱酯酶抑制剂的含量为临床治疗老年性痴呆的剂量的1-2倍; 抗胆碱药的含量为不超过临床用于胃肠痉挛解痉止痛的剂量。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,胆碱酯酶抑制剂的含量范围是0.05-160mg; 抗胆碱药的含量范围是0.5-400mg。
4. 根据权利要求1或2所述的组合物,抗胆碱药为不能或不易透过血脑屏障的药物。
5. 根据权利要求4所述的组合物,抗胆碱药是溴丙胺太林(propantheline bromide)、丁溴东莨菪碱(scopolamine butylbromide)、溴甲胺太林(methantheline bromide)、异丙碘胺(isopropamide iodide)、戊沙溴胺(valethamate)、甲溴东莨菪碱(scopolamine methobromide)、甲硝东莨菪碱(scopolamine methonitrate)、甲溴阿托品(atropine methobromide)、甲硝阿托品(atropine methonitrate)、地泊溴铵(diponium bromide)、溴哌喷酯(pipenzolate bromide)、喷噻溴铵(penthienate bromide)、甲溴苯那替秦(benactyzine methobromide)、二苯马尼(diphenamil)、依美溴铵(emepronium bromide)或硫酸地布托林(dibutoline sulfate)的一种或几种。
6. 根据权利要求5所述的组合物,抗胆碱药优选为溴丙胺太林。
7. 根据权利要求6所述的组合物,溴丙胺太林在组合物中的含量为1-60 mg。

8. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,胆碱酯酶抑制剂可以是他克林、加兰他敏、利斯的明、多奈哌齐或石杉碱甲中的一种或几种。
9. 根据权利要求1或2所述的组合物,其可以通过口服、注射或皮肤途径给药。
10. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其可以是普通片剂、囊、颗粒剂、缓控释制剂或微丸制剂。

## 经修改的权利要求

[国际局收到日：2004年4月21日 (2004.04.21);

将原始权利要求1-10用新的权利要求1-9进行了替换(共1页)]

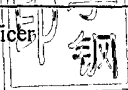
1. 治疗老年性痴呆的药物组合物，其含有胆碱酯酶抑制剂和抗胆碱药，其中所述的抗胆碱药选自溴丙胺太林、丁溴东莨菪碱、溴甲胺太林、异丙碘胺、戊沙溴胺、甲溴东莨菪碱、甲硝东莨菪碱、甲溴阿托品、甲硝阿托品、地泊溴铵、溴哌喷酯、喷噻溴铵、甲溴苯那替秦、二苯马尼、依美溴铵或硫酸地布托林的一种或几种。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物，胆碱酯酶抑制剂的含量为临床治疗老年性痴呆的剂量的1-2倍；抗胆碱药的含量为不超过临床用于胃肠痉挛解痉止痛的剂量。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，胆碱酯酶抑制剂的含量范围是0.05-160mg；抗胆碱药的含量范围是0.5-400mg。
4. 根据权利要求1或2所述的组合物，抗胆碱药为溴丙胺太林。
5. 根据权利要求4所述的组合物，溴丙胺太林在组合物中的含量为1-60mg。
6. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，胆碱酯酶抑制剂选自他克林、加兰他敏、利斯的明、多奈哌齐或石杉碱甲中的一种或几种。
7. 根据权利要求1或2所述的组合物，其可以通过口服、注射或皮肤途径给药。
8. 根据权利要求1或2所述的药物组合物，其可以是普通片剂、囊、颗粒剂、缓控释制剂或微丸制剂。
9. 权利要求1所述的药物组合物用于制备治疗老年性痴呆的药物的用途。

## 条约第 19 条第 (1) 款的声明

申请人按照条约第 19(1) 条对权利要求书进行的修改将对说明书第 3 页 2-19 的内容产生影响，应当用修改后的权利要求 1 替换说明书该部分的相应内容，上述修改没有超出原始公开的范围。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2004/000104

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| IPC (7) A61K31/435, 31/55, 31/445, 31/46, 31/352, A61P25/28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| B. FIELDS SEARCHED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| A61K31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| CPRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, PAJ, CPRS, CNKI; tacrine, huperzine, galantamine, donepezil, propantheline, scopolamine, atropine, isopropamide, dibutoline, diponium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                                                                                        |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO9318768A (description page5-8, claims)                                           | 1-5, 8-10                                                                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO9222534A (the whole document)                                                    | 1-10                                                                                                                                         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CN1285742A (the whole document)                                                    | 1-10                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                    |                                                                                                                                              |
| Date of the actual completion of the international search<br>03.Mar.2004 (03.03.2004)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>11 · MAR 2004 (11 · 03 · 2004)                                                         |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,<br>100088 Beijing, China<br>Facsimile No. 86-10-62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    | Authorized officer<br><br>Telephone No. (86-10) 62085256 |

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

International application No.  
PCT/CN2004/000104

| Patent document<br>cited in search report | Publication date | Patent family<br>members | Publication date |
|-------------------------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| WO9318768A                                | 1993.09.30       | EP0630243 A              | 1994.12.28       |
|                                           |                  | JP7505367T T             | 1995.06.15       |
| WO9222534A                                | 1992.12.23       | AU1674492A               | 1993.01.12       |
|                                           |                  | GB2264707A               | 1993.09.08       |
|                                           |                  | EP0589900A               | 1994.04.06       |
|                                           |                  | JP6508822TT              | 1994.10.06       |
|                                           |                  | US5767126A               | 1998.06.16       |
| CN1285742A                                | 2001.02.28       | US2003092737A            | 2003.05.15       |
|                                           |                  | FR2771006A               | 1999.05.21       |
|                                           |                  | WO9925363A               | 1999.05.27       |
|                                           |                  | ZA9809955A               | 1999.07.28       |
|                                           |                  | AU1160999A               | 1999.06.07       |
|                                           |                  | EP1030671A1              | 2000.08.30       |
|                                           |                  | NO200002450A             | 2000.07.14       |
|                                           |                  | CZ200001734A3            | 2000.08.16       |
|                                           |                  | BR9814035A               | 2000.09.26       |
|                                           |                  | SK200000711A3            | 2000.10.09       |
|                                           |                  | HU200100098A2            | 2001.07.30       |
|                                           |                  | KR2001032099A            | 2001.04.16       |
|                                           |                  | MX2000004600A1           | 2000.11.01       |
|                                           |                  | JP2001523642T T          | 2001.11.27       |
|                                           |                  | AU743228 B               | 2002.01.24       |

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000104

## A. 主题的分类

IPC (7) A61K31/435, 31/55, 31/445, 31/46, 31/352, A61P25/28

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

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPDOC, PAJ, CPRS, CNKI; 他克林, 石杉碱甲, 加兰他敏, 多奈哌齐, 丙胺太林, 东莨菪碱, 阿托品, 异丙碘胺, 地布托林, 地泊溴胺

## 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   |
|------|-------------------------------|-----------|
| X    | WO9318768A (说明书 5—8 页, 权利要求书) | 1—5, 8—10 |
| A    | WO9222534A (说明书全文)            | 1—10      |
| A    | CN1285742A (说明书全文)            | 1—10      |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 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, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“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, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

03.3 月 2004 (03.03.2004)

国际检索报告邮寄日期

11. 3月 2004 (11. 03. 2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员



电话号码: (86-10) 62085256

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2004/000104

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利            | 公布日期       |
|------------------|------------|-----------------|------------|
| WO9318768A       | 1993.09.30 | EP0630243 A     | 1994.12.28 |
|                  |            | JP7505367T T    | 1995.06.15 |
| WO9222534A       | 1992.12.23 | AU1674492A      | 1993.01.12 |
|                  |            | GB2264707A      | 1993.09.08 |
|                  |            | EP0589900A      | 1994.04.06 |
|                  |            | JP6508822TT     | 1994.10.06 |
|                  |            | US5767126A      | 1998.06.16 |
| CN1285742A       | 2001.02.28 | US2003092737A   | 2003.05.15 |
|                  |            | FR2771006A      | 1999.05.21 |
|                  |            | WO9925363A      | 1999.05.27 |
|                  |            | ZA9809955A      | 1999.07.28 |
|                  |            | AU1160999A      | 1999.06.07 |
|                  |            | EP1030671A1     | 2000.08.30 |
|                  |            | NO200002450A    | 2000.07.14 |
|                  |            | CZ200001734A3   | 2000.08.16 |
|                  |            | BR9814035A      | 2000.09.26 |
|                  |            | SK200000711A3   | 2000.10.09 |
|                  |            | HU200100098A2   | 2001.07.30 |
|                  |            | KR2001032099A   | 2001.04.16 |
|                  |            | MX2000004600A1  | 2000.11.01 |
|                  |            | JP2001523642T T | 2001.11.27 |
|                  |            | AU743228 B      | 2002.01.24 |