

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410036218.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 10 日

[11] 公开号 CN 1768746A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.7

[21] 申请号 200410036218.9

[71] 申请人 马维富

地址 266400 山东省胶南市海天小区 2 号楼
402 号

共同申请人 青岛启元药品研究所

[72] 发明人 马维富

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

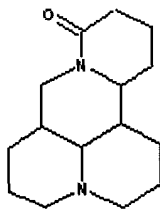
苦参碱类生物碱的新的医疗用途

[57] 摘要

本发明提供苦参碱类生物碱在治疗和预防老年期痴呆疾病、少儿智力低下性疾病、重症肌无力等肌肉收缩力下降性疾病、睡眠障碍性疾病以及解救有机磷中毒新的用途。

1. 本发明提供苦参碱类生物碱在治疗和预防老年期痴呆疾病的药物用途。
2. 本发明提供苦参碱类生物碱在治疗少儿智力低下性疾病的用途。
3. 本发明提供苦参碱类生物碱在治疗重症肌无力等肌肉收缩力下降性疾病的药物用途。
4. 本发明提供苦参碱类生物碱在治疗睡眠障碍性疾病的药物用途。
5. 本发明提供苦参碱类生物碱在解救有机磷中毒的药物用途。

6. 按权利要求 1—5 所述的苦参碱类生物碱包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐醇、白金雀花碱以及苦参碱的异构体槐定碱、异苦参碱等，其结构特征是具有四环的喹啉啉，如图：



苦参碱类生物碱的基本结构

7. 按权利要求 6 所述的苦参碱类生物碱可以从植物中提取分离得到，也可以化学合成。
8. 按权利要求 1 所述的老年期痴呆包括老年性痴呆、血管性痴呆、混合性痴呆以及其他痴呆。
9. 按权利要求 6 所述的苦参碱类生物碱在有效剂量可以和不同的敷料制成注射液，注射粉针剂，片剂，胶囊，贴片，凝胶等制剂，以注射途径、口服途径以及皮肤粘膜给药途径对患者给药。
10. 按权利要求 2 和 3 所述的苦参碱类生物碱可以用一个生物碱作为有效成分制成药物，也可以几个生物碱组成组合物作为有效成分制成药物治疗老年期痴呆。例如，苦参素片以氧化苦参碱为有效成分；苦参碱注射液以苦参碱为主要成分；苦参生物碱凝胶的有效成分包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱和槐醇。

苦参碱类生物碱的新的医疗用途

发明领域

本发明涉及苦参碱类生物碱在预防和治疗老年期痴呆性疾病、肌肉收缩力下降性疾病、少年儿童智能不全性疾病、以及有机磷中毒的解救的医疗用途。

背景技术

苦参碱类生物碱系从苦参(*Sophora flavescens* Ait)、苦豆子(*S. alopecuroides* L.)、广豆根(*S. subprostrata* Chun et T. Chen)以及白刺花(*Sophora viciifolia* Hance)等槐属植物分离得到的羽扇豆类生物碱,包括苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、氧化槐果碱(oxysophocarpine)、槐醇(5 α -hydroxy matrine)、白金雀花碱(supanine)以及苦参碱的异构体槐定碱(sophoridine)、异苦参碱(isomatrine)等。目前的研究发现,该类生物碱主要有抗病毒,抗炎、抗肿瘤以及调节免疫等药理作用,是肝炎以及肿瘤治疗和辅助用药。我们对该类生物碱降低乙酰胆碱酯酶的作用和治疗老年期痴呆、肌肉收缩力下降性疾病、少年儿童智能不全性疾病、睡眠障碍以及有机磷中毒的解救的治疗作用进行了研究。发现该药可明显改善老年痴呆患者的认知能力和生活自理能力,用药后病人的睡眠障碍等精神紊乱状态明显改善,促进智力下降模型小鼠的智力,提高小鼠的肌肉收缩力,另外还能够降低有机磷中毒小鼠的死亡率。可以用于老年期痴呆性疾病、少年儿童智能不全性疾病、睡眠障碍以及有机磷中毒的解救的预防或治疗。苦参碱类生物碱有关该医疗领域的用途研究国内外未见报道。

技术内容

本发明提供苦参碱类生物碱在治疗和预防老年期痴呆疾病的药物用途。

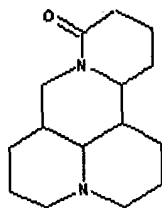
本发明提供苦参碱类生物碱在治疗少儿智力低下性疾病的用途。

本发明提供苦参碱类生物碱在治疗肌肉收缩力下降性疾病的药物用途。

本发明提供苦参碱类生物碱在治疗睡眠障碍性疾病的药物用途。

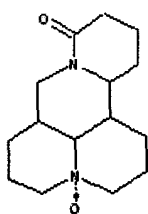
本发明提供苦参碱类生物碱在解救有机磷中毒的药物用途。

本发明提供的苦参碱类生物碱包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱、槐醇、白金雀花碱以及苦参碱的异构体槐定碱、异苦参碱等。其结构特征是具有四环的喹啉啶,如图:

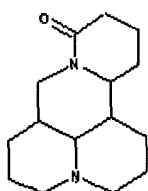


苦参碱类生物碱的基本结构

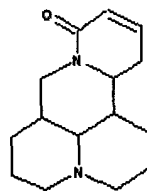
例如苦参碱、氧化苦参碱、氧化槐果碱、以及苦参碱的异构体槐定碱、异苦参碱的化学结构为：



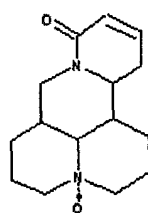
氧化苦参碱



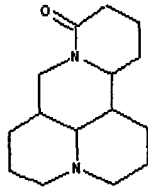
苦参碱



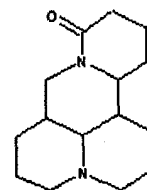
槐果碱



氧化槐果碱



槐定碱



异苦参碱

本发明涉及的苦参碱类生物碱可以从植物中提取得到，也可以化学合成。

本发明涉及的老年期痴呆包括老年性痴呆、血管性痴呆、混合痴呆以及其他痴呆。

本发明涉及的肌肉收缩力下降性疾病包括重症肌无力等。

本发明提供的苦参碱类生物碱的有效剂量可以和药用辅料按照药剂学的方法制成不同类型的制剂，包括注射剂、口服制剂和经皮肤粘膜给药的制剂。

本发明涉及的苦参碱类生物碱可以用一个生物碱作为有效成分制成药物，也可以几个生物碱组成组合物作为有效成分制成药物和功能食品。例如，苦参素片以氧化苦参碱为有效成分；苦参碱注射液以苦参碱为主要成分；苦参生物碱凝胶的药物有效成分则包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱和氧化槐果碱。

具体实施例

实施例 1. 苦参素对老年期痴呆治疗效果的观察

老年期痴呆是一种常见的以慢性器质性脑萎缩、变性为主的脑部广泛性退行性病变,表现为进行性记忆、认知、智能障碍。其中包括老年性痴呆 (Alzheimer's Disease, AD, 占 42%), 血管性痴呆 (VD, 占 26%), 混合性痴呆 (占 12%) 以及其它痴呆(占 20%)。国外报道 65 岁以上老人痴呆的患病率为 4.6%~8.6%, 国内报道为 1.0%~4.6%, 年龄每增加 5 岁, 患病率将增加 1 倍。痴呆病人最突出的症状是记忆、思维、智能障碍、人格改变及行为紊乱等。目前老年期痴呆的治疗方法主要是胆碱酯酶抑制剂以及胆碱能受体激动剂等, 其代表的药物是石杉碱甲等, 临床疗效得到肯定。

1. 病例选择

选择老年期痴呆 (长谷川智能测试 <20) 的病人 64 例, 男 42 例, 女 20 例。年龄 62 岁~89 岁, 平均 68 岁。其中老年性痴呆 (AD) 45 例, 血管性痴呆 (VD) 16 例, 混合性痴呆 (MID) 3 例。病史 1~6 年, 平均 3 年。对所观察病例采用国内通行的长谷川智能量表和日常生活自理能力量表 (ADL) 进行评定。

2. 方法和结果

采用双盲对照方法, 通过长谷川智能量表和日常生活自理能力量表 (ADL) 测试后, 将病人随机分为 2 组, 其 2 组的测试分数未见显著统计学差异。苦参素组每日口服苦参素片 600mg, 一个疗程 30 天, 停药 1 周后继续下一个疗程。石杉碱甲组每日口服石杉碱甲片 100ug, 一个疗程 30 天, 停药 1 周后继续下一个疗程。另外选择未进行治疗的 13 例痴呆病人进行跟踪随访 (起始的智能量表和日常生活自理能力量表测试与上述 2 组未见显著统计学差异)。服用 3 个疗程后解盲, 在用药前、完成 1 个疗程后、完成 3 个疗程后以及治疗 1 年后对病人进行认知能力和生活能力测试, 采用组间比较 t 检验, 以 $p<0.05$ 作为统计学显著性指标。结果显示病人服药 1 个月、3 个月后其生活能力和认知能力比用药前有明显改善 (表 1)。经过随访 1 年, 长期服用药物未见明显毒性作用, 病人的认知功能和生活自理能力下降程度比未进行治疗组明显减缓, 效果优于石杉碱甲对照组 (表 2)。

表 1 苦参素治疗 30 天和 90 天痴呆病人认知能力和自理能力改善的评价(n=32)

组别	自理能力		认知能力		睡眠障碍 (%)	
	30 天	90 天	30 天	90 天	30 天	90 天
空白	53±8.6	58±7.3	12.5±6.5	9.3±8.3	68%	72%
苦参素	34±7.9*	39±9.9*	16.4±3.9*	15.8±4.7**	36%*	29%**
石杉碱甲	42±9.2*	46±10.2*	15.9±5.4*	13.2±6.6*	54%*	48%*

与空白对照组比较 p<0.05; ** p<0.01

表 2 苦参素治疗 1 年痴呆病人认知能力和自理能力改善的评价

组别	n	自理能力		认知能力		睡眠障碍 (%)	
		给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
空白	9	51±11.4	69±15.6	14.2±5.6	7.2±5.6	72%	68%
苦参素	27	57±12.9	49±20.8*	13.5±6.4	15.3±6.3*	66%	46%*
石杉碱甲	29	54±13.2	58±19.6*	15.1±7.3	11.3±7.1*	71%	59%*

*与空白对照组比较 p<0.05

实施例 2. 苦参碱静脉注射对老年期痴呆治疗效果的观察

1. 病例选择

临床诊断符合老年期痴呆 26 例, 男 14 例, 女 12 例。年龄 60 岁~78 岁, 平均 65 岁。对所观察病例采用国内通行的长谷川智能量表和日常生活自理能力量表 (ADL) 评定。

2. 方法和结果

采用双盲对照方法, 将各组病人随机分为 3 组, 苦参碱组每日静脉滴注苦参碱注射液 600mg, 一天 1 次, 连续 14 天。石杉碱甲组每日口服石杉碱甲 100ug, 一天 1 次, 连续 14 天。在用药前、给药 14 天后对病人进行智能和生活能力测试, 结果显示治疗后病人认知能力和睡眠障碍比用药前有明显改善 (表 3)。效果与石杉碱甲对照组相当。

表 3 苦参碱静脉注射 14 天痴呆病人认知能力改善的评价

组别	例数	认知能力		睡眠障碍	
		给药前	给药后	给药前	给药后
对照	9	15.1±4.6	14.6±6.7	67%	59%
苦参碱	27	14.6±5.3	17.4±6.5*	78%	34%*
石杉碱甲	29	15.3±6.8	17.1±4.6*	69%	52%

与对照组比较*p<0.05

实施例 3. 3 种苦参生物碱对老年期痴呆大鼠治疗效果的观察

1. 药品与试剂：苦参素、苦参碱和槐果碱由宁夏博尔泰力药业股份有限公司生产，石杉碱甲片由上海红旗制药厂生产。D-半乳糖为上海试剂二厂出产，鹅膏蕈氨酸(BO)购自 Sigma 公司，均为分析纯。全血和脑组织总胆碱酯酶（TchE）检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

2. 动物分组、造模与给药：15 月龄初老年雌性 Wistar 大鼠 57 只， 体重 300~450 g，均由青岛市药检所动物中心提供。常规分笼饲养，自然照明,随意饮水和取食。随机分成 6 组,其中正常对照组(简称正常组),腹腔注射生理盐水 6 周及脑内 Meynert 核注射生理盐水，AD 模型组(简称模型组)，腹腔注射 D _半乳糖(48mg/kg/d)6 周和脑内双侧 Meynert 核注射 BO，石杉碱甲对照组(简称石杉碱甲组)和受试物观察组造模均同模型组。脑内注射在腹腔注射后参考有关文献进行^[1]。造模结束后，石杉碱甲组灌胃给予石杉碱甲 50ug/kg，苦参素、苦参碱和槐果碱组分别灌胃药物 60mg/kg。正常组、模型组给予同体积的生理盐水。连续给药 7 天，在末次给药 1 小时后，进行学习能力检测，然后大鼠用戊巴比妥麻醉，在冰台上腹主动脉采血 5ml，解剖迅速取出大脑皮层以生理盐水作为匀浆介质，制成 10%(W/V) 大脑皮层组织匀浆。按照试剂盒说明进行乙酰胆碱酯酶活性的测定，全血的乙酰胆碱酯酶活性的测定按照文献方法进行^[2]。

3. 检测指标：动物记忆行为测试：被动回避跳台试验，将大鼠置反应箱内适应环境 3min。然后通以 50V 交流电。大鼠受到电击后。逃避反应为跳上平台以躲避伤害性刺激。记录 5min 内受到电击次数(错误次数)作为学习成绩以反应学习能力。24h 后直接将大鼠置于平台上。记录第 1 次跳下的潜伏期以反应记忆能力和 5min 内错误次数，潜伏期超过 5min 者以 5min 计。

数据处理采用组间比较 t 检验，以 p<0.05 作为统计显著性指标。

4. 结果：3 种苦参生物碱均能够降低全血和脑组织胆碱酯酶水平，提高大鼠学习记忆

成绩(表4, 5)

表4 3种苦参生物碱对大鼠全血及脑组织内 TChE 水平的影响

组别	N	全血 TChE (mmol/L)	抑制率	脑组织 TChE (umol/g)	抑制率
正常对照	10	76±28	—	3.4±0.7	—
模型对照	10	84±32	—	3.8±0.9	—
双益平对照	8	48±35*	42.86%	2.0±0.6*	41.18%
苦参素	10	37±29*	55.95%	1.4±0.7**	58.82%
苦参碱	9	26±35*	69.05%	1.6±0.8**	52.94%
槐果碱	10	33±27*	60.71%	1.8±0.9**	47.06%

与模型组比较*p<0.05 ; ** p<0.01

表5 3种苦参生物碱对大鼠跳台试验学习和记忆能力的影响

组别	5min 内错误次数	潜伏期(s)	24h 后 5min 内错误次数
正常对照	0.9±0.7	237±86	0.3±0.2
模型对照	16±7.6	78±27	9±4.2
双益平对照	4±2.3*	135±55*	2±1.6*
苦参素	5±1.9*	187±43*	4±2.1*
苦参碱	3±2.2*	222±78*	3±1.0*
槐果碱	4±2.7*	112±41*	2±1.5*

与模型组比较*p<0.05

实施例4 苦参生物碱经皮给药对老年痴呆大鼠的预防作用

1. 动物模型和分组 雄性 SD 大鼠 30 只, 20 只按照实施例3方法制造大鼠痴呆模型, 10 只为空白对照组。将模型大鼠随机分为苦参生物碱贴片组和模型对照组, 每组 10 只。苦参碱贴片组在造模的同时给予苦参碱贴片 1 片/鼠 (自制, 以及生物碱计 500mg,), 每 3 日后更换一次贴片, 直至造模结束后 3 天。分别于给药前和给药后测定学习记忆成绩, 然后处死大鼠取血, 测定全血胆碱酯酶活性。

2. 观察指标 观察给药前, 给药后全血胆碱酯酶的活性, 以及学习记忆成绩。方法同实施例3

3. 结果: 苦参生物碱贴片组能够明显改善痴呆大鼠的学习记忆成绩(表6)。

表 6. 苦参生物碱贴片对痴呆大鼠学习记忆成绩的改善作用

组别	5min 内错误次数	潜伏期(s)	24h 后 5min 内错误次数
正常对照	0.7 ± 0.5	287 ± 121	0.5 ± 0.3
模型对照	12 ± 3.6	66 ± 19	11 ± 6.4
苦参碱贴片	$4 \pm 2.9^*$	$175 \pm 53^*$	$2 \pm 3.8^*$

与模型组比较: * $p < 0.05$

参考文献

- 1 胡镜清, 赖世隆, 王奇, 等. D-半乳糖加速衰老合并Meynert核损毁大鼠学习记忆能力变化的初步观察[J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(2):5
- 2 李前, 刘伟, 李凤珍, 等. 血红蛋白存在下胆碱酯酶活性的 5, 5'-二硫双 2 硝基苯甲酸分光光度测定法. 中国卫生检验杂志, 2001, 11:268