

92年7月23日

修正本 修正 92年7月23日
補充

申請日期: 89.6.16	案號: 89111850
類別: A61K 31/92, A61P 25/38, 25/00	

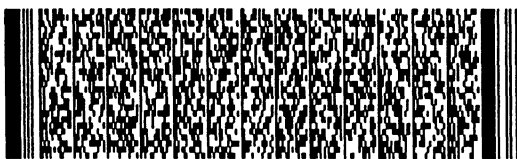
(以上各欄由本局填註)

公告本

發明專利說明書

559557

一、發明名稱	中文	增強智能之醫藥組成物
	英文	
二、發明人	姓名(中文)	1. 謝明村 2. 林穎聰
	姓名(英文)	1. 2.
	國籍	1. 中華民國 2. 中華民國
	住、居所	1. 台中市健行路401號 2. 南投縣草屯鎮上林里23鄰太平路一段347號
三、申請人	姓名(名稱)(中文)	1. 行政院國家科學委員會
	姓名(名稱)(英文)	1.
	國籍	1. 中華民國
	住、居所(事務所)	1. 台北市和平東路二段一〇六號十八樓
	代表人姓名(中文)	1. 翁政義
代表人姓名(英文)	1.	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

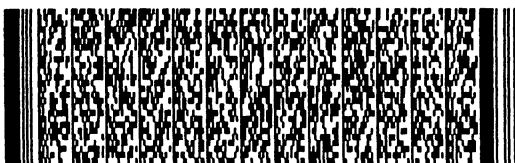
寄存號碼

無

四、中文發明摘要 (發明之名稱：增強智能之醫藥組成物)

本發明揭露一種用於增強智能、預防及/或治療智能障礙之醫藥組成物，包括(i) 50 ~ 100毫克/公斤之阿魏酸(ferulic acid)或其藥學上可接受的鹽類；以及(ii) 藥學上可接受的載體或賦形劑；本發明之醫藥組成物可有效於治療學習獲得障礙、記憶鞏固障礙以及記憶再現障礙。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



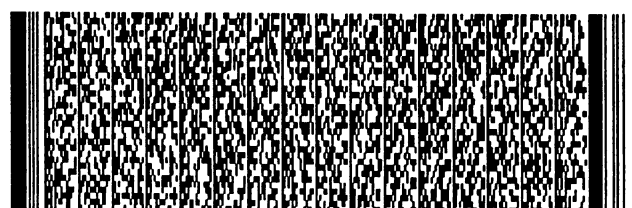
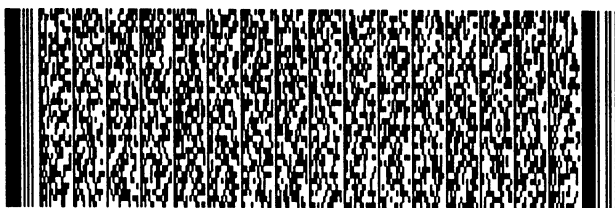
五、發明說明 (1)

發明領域

本發明係有關於一種增強智能、預防及/或治療智能障礙之醫藥組成物，特別是有關以阿魏酸(ferulic acid，縮寫為FA)作為活性成份之醫藥組成物。

發明背景

智能障礙之疾病在今日社會中日漸廣泛，並且也對社會帶來高度潛在的危險性，因而驅使了近代醫藥學家的重視並致力於開發智能增強劑(cognition enhancers)或活化劑(cognition activators)。目前已開發之智能增強劑或活化劑，大致可分為七類，包括：吡烷酮醋胺醯胺(nootropics)、血管擴張劑(vasodilators)、代謝增強劑(metabolic enhancers)、精神刺激劑(psychostimulants)、膽鹼神經系統作用劑(cholinergic agent)、生物胺類藥物(biogenic amines drugs)以及神經類胜肽(neuropeptides)；其中，血管擴張劑及代謝增強劑(例如，二羥基麥角毒素(dihydroergotoxine))，主要是針對腦血管栓塞、缺血等所引起之智能障礙，然而，在其他動物的障礙形態及臨床運用則效果不彰；其次，膽鹼神經系統作用劑(例如，四氫胺基吡啶(tacrine (縮寫為THA)))、生物胺類藥物及神經類胜肽等三類，雖然對各類學習記憶之動物模式及藥物誘發學習記憶障礙均有不同程度之改善，然而，仍未有適宜之藥物推展至臨床運用⁽¹⁾。至於吡烷酮醋胺醯胺類的藥物(例如，吡烷酮醋胺(piracetam，縮寫為PIR)，於1972年由Giurgea所提出，其字義即指增強學習記憶、促進腦內資訊聯匯⁽²⁾)，對於



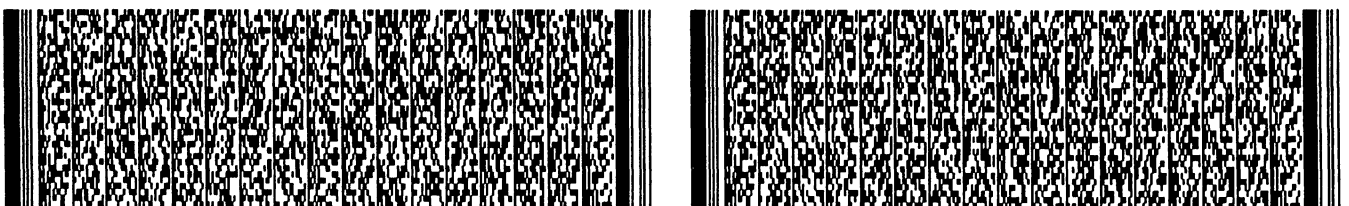
五、發明說明 (2)

各類學習記憶之動物模式及藥物誘發學習記憶障礙均有改善，而其改善學習記憶之機轉，主要是因為增加腦內海馬回(hippocampus)區及邊緣系統(limbic system，如杏仁核(amygdala))區之正腎上腺素(norepinephrine)及多巴胺(dopamine)的轉換率(turnover)及神經放射速率(firing rate)⁽³⁾，而當大鼠經腎上腺切除術時，可部份拮抗吡烷酮醋胺之作用，因此認為吡烷酮醋胺是經由中樞及周邊之雙重作用而產生效果⁽⁴⁾。

目前已開發之智能增進劑，僅有腦血管及代謝活化類的藥物於臨床使用，其餘的皆仍在基礎研究之階段，包括：吡烷酮醋胺在臨床試驗上對智能障礙之改善並不是很有效果，且具有活化周邊內分泌之作用，對於阿爾滋海默氏病患並不是很理想(因病患體內類固醇濃度高)；而四氫胺基吡啶於1993年上市，效果雖然較吡烷酮醋胺佳，惟其臨床副作用多，包括嘔吐、腹瀉、肝毒。因此，目前所研發之數種智能改善劑，在臨床應用上均未達到明顯改善的效果。

阿魏酸(4-羥基-3-甲氧基肉桂酸；CAS號碼：[1135-24-6])係一已知的化合物，廣泛存在於多類的中藥，例如，當歸、川芎、酸棗仁等，故許多類含上述中藥之單味藥或複方製劑，均以阿魏酸為檢測的指標成份。目前阿魏酸的研究，僅有針對中藥製劑"養血清腦顆粒劑"中的阿魏酸進行成份測定與定量⁽⁵⁾，尚未有任何的文獻提及阿魏酸之增強智能作用的效果。

相關公開文獻的參考文獻列在本說明書的申請專利範



五、發明說明 (3)

圍之前。

發明摘述

有鑑於此，本發明的主要目的是提供一種用於增強智能、預防及/或治療智能障礙之醫藥組成物，包括(i) 50 ~ 100毫克/公斤之阿魏酸或其藥學上可接受的鹽類；以及(ii) 藥學上可接受的載體或賦形劑。

為了讓本發明之上述和其他目的、特徵以及優點能更明顯易懂，下文特舉較佳實施例並配合所附圖式，做詳細說明如下：

圖式簡單說明

第1圖係顯示阿魏酸(FA)、吡烷酮醋胺(PIR)及四氫胺基吡啶(THA)對於在大鼠中，以莨菪胺(scopolamine，縮寫為SCOP)誘發之被動迴避學習獲得障礙的效果；

第2圖係顯示阿魏酸(FA)、吡烷酮醋胺(PIR)及四氫胺基吡啶(THA)對於在大鼠中，以四甲基樟烷胺(mecamylamine，縮寫為MECA)誘發之被動迴避學習獲得障礙的效果；

第3圖係顯示阿魏酸(FA)對於在大鼠中，以哌吡二氫萘(pirenzepine)誘發之被動迴避學習獲得障礙的效果；

第4圖係顯示阿魏酸(FA)、吡烷酮醋胺(PIR)及四氫胺基吡啶(THA)對於在大鼠中，以環己醯亞胺(cycloheximide，縮寫為CXM)誘發之被動迴避記憶鞏固障礙的效果；

第5圖係顯示阿魏酸(FA)在各種不同時間的給藥，對於在大鼠中，以環己醯亞胺(CXM)誘發之被動迴避記憶鞏固障礙的效果；



五、發明說明 (4)

固障礙的效果；

第6圖係顯示阿魏酸(FA；100毫克/公斤)對於在大鼠中，以莨菪胺(SCOP；0.3毫克/公斤)加上四甲基樟烷胺(MECA；0.3毫克/公斤)誘發之被動迴避學習獲得障礙的效果；

第7圖係顯示阿魏酸(FA；100毫克/公斤)結合甲基溴莨菪胺(scopolamine methylbromide，縮寫為M-SCOP；0.5毫克/公斤)，在大鼠中對於以莨菪胺(SCOP)誘發之被動迴避學習獲得障礙的效果；

第8圖係顯示阿魏酸(FA)對於在大鼠中，以乙醯膽鹼鹽酸氮芥(acetalcholine mustard，簡稱為AF64A)誘發之被動迴避學習操作障礙的效果；

第9圖係顯示阿魏酸(FA；50及100毫克/公斤)對於在大鼠中，以莨菪胺(SCOP；0.3毫克/公斤)誘發之水迷宮學習操作障礙的效果，其中，每一實驗組使用10隻大鼠，相較於SCOP，*：P<0.05，**：P<0.01 (P為統計上之表示方式)；以及

第10圖係顯示阿魏酸(FA)在大鼠中，對於腦部血流量的效果之都卜勒組織血流流量圖。

圖式符號說明：

FA：阿魏酸(ferulic acid)

PIR：吡烷酮醋胺(piracetam)

THA：四氫胺基吡啶(tacrine)

SCOP：莨菪胺(scopolamine)

M-SCOP：甲基溴莨菪胺(scopolamine methylbromide)



五、發明說明 (5)

MECA：四甲基樟烷胺(mecamylamine)

*：表示 $P < 0.05$

**：表示 $P < 0.01$

***：表示 $P < 0.001$

(8)：表示實驗大鼠8隻

(9)：表示實驗大鼠9隻

(10)：表示實驗大鼠10隻

(12)：表示實驗大鼠12隻

(14)：表示實驗大鼠14隻

(16)：表示實驗大鼠16隻

發明之詳細說明

本發明的主要目的，是提供一種用於增強智能、預防及/或治療智能障礙之醫藥組成物，包括(i) 50 ~ 100毫克/公斤之阿魏酸或其藥學上可接受的鹽類；以及(ii) 藥學上可接受的載體或賦形劑。

記憶係經過學習而獲得的經驗或行為的保持。若按記憶的形成過程，大致可區分成三個階段⁽⁶⁾：學習獲得(acquisition)、記憶鞏固(consolidation)以及記憶再現(retrieval)。近年來，生化及電生理的研究顯示，影響記憶之獲得、鞏固及再現，有下列的因素：

(A). 學習獲得：在動物實驗模式中，學習獲得能力之評估，主要是經由訓練前給藥以進行之。

在乙醯膽鹼(acetylcholine; Ach)：Deutsh (1971) 研究指出，學習後之突觸後(postsynaptic)細胞膜對乙醯膽鹼之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低



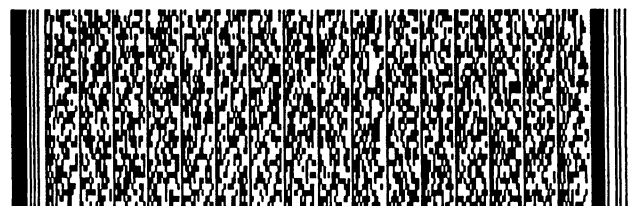
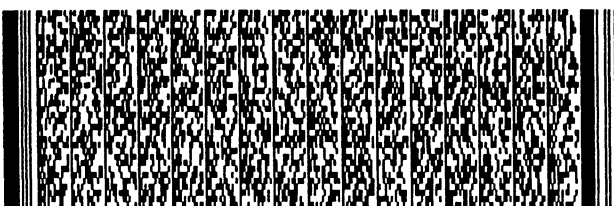
五、發明說明 (6)

或受阻礙時，便發生健忘現象⁽⁷⁾。Elrod (1988)亦指出，給予莨菪胺(1毫克/公斤；腹腔注射)或四甲基樟烷胺(10毫克/公斤；腹腔注射)，會使得腦內膽鹼系統神經元(cholinergic neuron)喪失，造成進行性記憶(anterograde memory)損傷，主要是影響到學習獲得⁽⁸⁾；故一般均是以莨菪胺作為誘導學習獲得障礙及篩選智能改善劑之藥物。上述可誘導學習獲得障礙及篩選智能改善劑之藥物可分為蕁毒鹼接受器阻斷劑(例如，莨菪胺)及菸鹼接受器阻斷劑(例如，四甲基樟烷胺)兩類，目前膽鹼神經系統藥物(例如：四氫胺基吡啶、毒扁豆鹼(physostigmine))，雖然可改善莨菪胺或四甲基樟烷胺所誘發之學習獲得障礙，但臨床上並未有預期的效果，而仍處於開發研究的階段。

(B). 記憶鞏固：在動物實驗模式中，記憶鞏固能力之評估，主要是經由訓練後立即給藥以進行之。

蛋白質合成：蛋白質合成抑制劑，例如，環己醯亞胺⁽⁹⁾，可影響記憶之鞏固，因此，蛋白質合成是一不可或缺的因素。目前已有的研究指出，環己醯亞胺誘發記憶鞏固障礙與神經傳遞物質間有密切的關係，主要是降低中樞膽鹼神經系統、腎上腺神經系統及GABA神經系統之活性，以及增加中樞血清素神經系統之活性⁽¹⁰⁻¹²⁾。

本發明所使用之阿魏酸亦包括其相關衍生物，例如，阿魏酸氨基醇酯類化合物、雙分子阿魏酸的醚類衍生物、阿魏酸吡嗪或阿魏酸酯類衍生物，例如，阿魏酸甲酯、乙酯、丙酯或異丁酯等。這些衍生物的合成對於熟悉於化學



五、發明說明 (7)

合成技藝者是可輕易了解並且據以實施。這些衍生物也已知在其他的生理作用或疾病治療上(例如, 增強免疫力、清除及抑制自由基、缺血性中風、冠心病等), 與阿魏酸同樣具有醫療上的功能⁽¹³⁾。

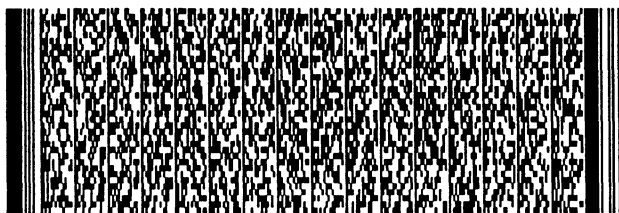
此處所指的藥學上可接受的鹽類, 包括無機酸, 例如, 鹽酸、氫溴酸、硫酸和磷酸之鹽類; 有機酸, 例如, 醋酸、順丁烯二酸、酒石酸、甲磺酸之鹽類; 胺基酸, 例如, 精胺酸、天門冬酸和麩胺酸之鹽類; 鹼, 例如, 氫氧化鈉。適當的劑型包括滅菌水溶液或懸浮液、滅菌粉末、錠劑、糖衣錠、丸劑、膠囊劑等, 同時, 這些活性化合物也可併入持續釋放製劑或配方中。藥學上可接受的載體或賦型劑, 包括任何和所有的溶媒、崩散劑、結合劑、潤滑劑、吸收延遲劑等。

根據本發明所提供之醫藥組成物, 其可用於增強智能、預防及/或治療智能障礙, 其中智能障礙包括學習獲得障礙、記憶鞏固障礙以及記憶再現障礙。

以下將藉由實施例而對本發明作更進一步的說明, 然而, 這些實施例僅是作為舉例說明, 並非用以限定本發明之目的。

實施例1: 試驗設計- 大鼠對被動迴避學習反應之影響

本發明之實施例2-3是使用「被動迴避學習(passive avoidance)反應測定裝置」(Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)來進行。此裝置分為2個部份:(1). 實驗箱(Shuttle Box), 係一經中間閘門分隔為相同大小2室(48 × 20 × 30公分)的箱子; 以及(2). 控制器(MCU-101



五、發明說明 (8)

Controller ; Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)。在實驗裝置的處理上，於相同大小2室之其中1室上方裝置20瓦(Watt)之電燈泡，將相同大小2室區分為明暗2室，中間以門閘控制。實驗的步驟為：先將大鼠置入明室，同時開啟閘門，以大鼠在90秒內進入暗室者(趨暗性之大鼠為正常反應)，提供作為後續之實驗。

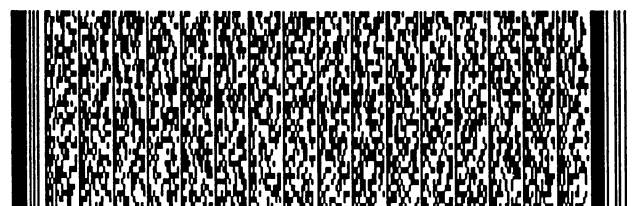
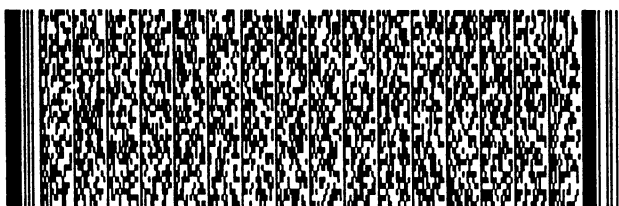
被動迴避學習訓練期：將上述篩選過之大鼠，置入明室，同時開啟閘門，待大鼠進入暗室後，關閉閘門，同時於底板通以電流(1毫安培，2秒)，待電刺激後5秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠。

被動迴避學習測定期：於練後24小時，再將大鼠置入明室，同時並開啟閘門，記錄大鼠在明室之滯留時間(step-through latency)⁽¹⁴⁾。當於明室之滯留時間大於5分鐘(300秒)時，則稱大鼠之學習記憶能力正常。

實施例2：大鼠對誘發被動迴避學習反應障礙物質之影響

將阿魏酸(Sigma-Aldrich公司商品)溶於羧甲基纖維素(carboxymethyl-cellulose)，新鮮製備，於實驗前1小時腹腔注射給予(50、100毫克/公斤)，然後進行訓練，並與下述之誘發學習障礙物質併用。依照實施例1的方法，記錄大鼠在明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習障礙物質；空白對照組給予賦形劑(羧甲基纖維素)；正對照組則分別給予吡烷酮醋胺(50毫克/公斤；溶於生理食鹽水)及四氫氨基吡啶(3毫克/公斤；溶於生理食鹽水)，於腹腔注射後1小時進行訓練。

學習獲得障礙誘發物質：莨菪胺氫溴化物



五、發明說明 (9)

(scopolamine HBr ; 1 毫克 / 公斤 ; 蕁毒鹼接受器阻斷劑) , 於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥⁽⁸⁾。哌吡二氮蕁 (pirenzepine ; 1 毫克 / 公斤 ; M_1 接受器阻斷劑) , 於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥⁽¹⁵⁾。四甲基樟烷胺 (10 毫克 / 公斤 ; 菸鹼接受器阻斷劑) , 於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥⁽⁸⁾。

記憶鞏固障礙誘發物質 : 環己醯亞胺 (1.5 毫克 / 公斤 ; 蛋白質生合成抑制劑) , 於訓練後立即以皮下給藥⁽⁹⁾。

實施例3 : 中樞及周邊神經系統對阿魏酸改善學習記憶障礙之影響

將阿魏酸溶於羧甲基纖維素 , 新鮮製備 , 於實驗前1小時腹腔注射給予 (50、100 毫克 / 公斤) , 然後進行訓練 , 並與下述之誘發學習障礙物質併用。依照實施例1的方法 , 記錄大鼠在明室之滯留時間。空白對照組給予賦形劑 (羧甲基纖維素)。

合併誘發學習記憶障礙 : 莨菪胺 (0.3 毫克 / 公斤) , 併用四甲基樟烷胺 (3 毫克 / 公斤) , 於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥⁽⁸⁾。

周邊神經系統之影響 : 莨菪胺 (1 毫克 / 公斤) , 併用甲基溴莨菪胺 (0.5 毫克 / 公斤) , 於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥⁽¹⁶⁾。

中樞神經系統之影響 : 側腦室給予乙醯膽鹼鹽酸氮芥 (AF64-A ; 3 nmole / μ L / brain) , 破壞腦內乙醯膽鹼神經 , 10 天後進行訓練⁽¹⁷⁾。



五、發明說明 (10)

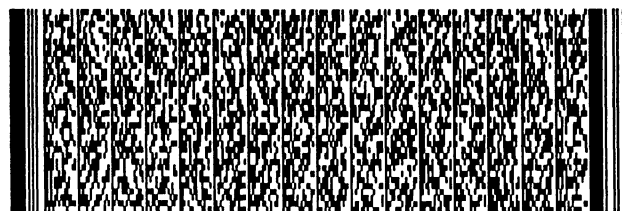
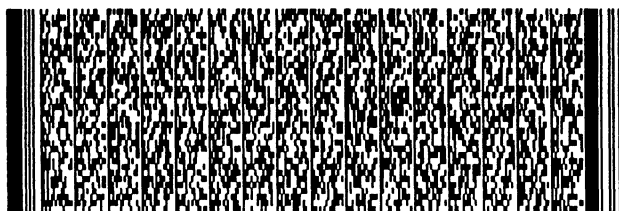
實施例4：水迷宮試驗

本實施例使用「水迷宮(water maze)測定裝置」(Columbus Instruments International Co., USA)，以影像軌跡系統(Videomex V)監測大鼠在水迷宮之游泳時間及軌跡路徑，並以電腦軟體記錄之。水迷宮係由一直徑180公分之水池(高35公分)所組成，實驗前將水池注入染成乳白色之水(水深25公分，水溫 $23 \pm 1^\circ\text{C}$)，在電腦上概念性地將水池分成東西南北4個象限，並於象限北放入一直徑10公分之壓克力板(高24公分，位於水面下1公分)。大鼠每天訓練4次為一訓練週期，連續訓練5天，同一訓練週期之4次訓練大鼠，依次從4個象限置入，面向水池壁，待大鼠游至壓克力板後10秒，始將大鼠歸回飼養籠；休息30秒後，進行下一次的訓練。記錄大鼠在水池游泳至壓克力板的時間，並以60秒鐘為上限⁽¹⁸⁾。

將阿魏酸溶於羧甲基纖維素，新鮮製備，於實驗前1小時腹腔注射給予(50、100毫克/公斤)，然後進行訓練，並與下述之誘發學習障礙物質併用。誘發學習記憶障礙物質：莨菪胺氫溴化物(0.3毫克/公斤；蕁毒鹼接受器阻斷劑)，於訓練前30分鐘以腹腔注射給藥。

實施例5：腦血流測定

以動物血液循環測定儀，依都卜勒(Doppler)原理測定其腦血管之血循環速度。在腦殼中線旁2.5 ~ 3公釐，中耳線離頭側4.2 ~ 4.5公釐處，鑽1 ~ 2公釐直徑的洞，硬腦膜保持完整，將雷射都卜勒血流探針(針尖直徑0.8公釐)置於距硬腦膜表面上0.5公釐處，以測定腦血流⁽¹⁹⁾。



五、發明說明 (11)

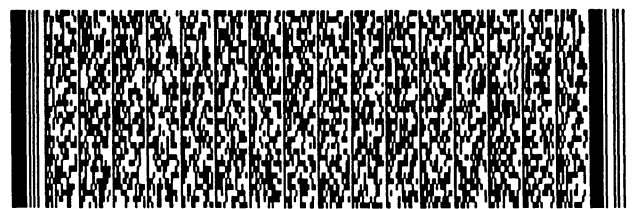
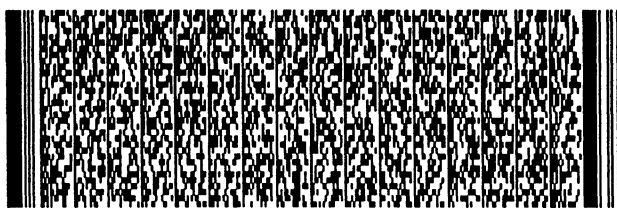
實施例6：對大鼠無電刺激下，於明室滯留時間之影響

使用儀器同實施例1，但於訓練期並不施以電刺激，測定訓練期及24小後之測定期的明室滯留時間，以評估藥物本身對動物在該儀器箱中之運動能力。

結果：

記憶之形成主要分成學習獲得、記憶鞏固及記憶再現三期，而Ramon及Sherrington等人所建立的「神經連結」理論，認為學習會使腦內神經樹突(dendron)及軸突(axon)之連結數目增加，即學習記憶之過程對神經具有可塑性。此外，學習亦可使突觸前神經傳遞物質釋出，引起突觸後(postsynaptic)神經及周邊細胞之DNA、RNA的轉錄複製及蛋白質合成。

在學習過程中，突觸後細胞膜對乙醯膽鹼(Ach)之敏感性增加，因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時，便發生健忘(amnesia)現象。因此，當膽鹼神經系統在中樞之活性增加時，將促使學習獲得之形成；反之，當中樞膽鹼神經系統活性降低時，便會造成學習獲得障礙。Elrod (1988)指出，給予莨菪胺(蕁毒鹼接受器阻斷劑)或四甲基樟烷胺(菸鹼接受器阻斷劑)，可使腦內皮質部、海馬回及紋狀體(striatum)等區域之乙醯膽鹼濃度減少，降低膽鹼神經系統之活性，造成進行性記憶損傷、學習獲得障礙。本發明係以莨菪胺或四甲基樟烷胺作為誘導學習獲得障礙之藥物。參見第1~2圖，阿魏酸在50~100毫克/公斤的劑量濃度，可改善莨菪胺或四甲基樟烷胺所誘發之學習獲得障礙。Worms等人研究發現，乙醯膽鹼M₁

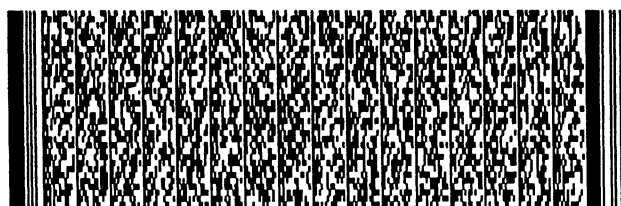


五、發明說明 (12)

(muscarinic type 1) 接受器拮抗劑哌吡二氫莖 (pirenzepine) 可使腦內膽鹼系統神經元喪失，造成進行性記憶損傷，主要是影響到學習獲得。由第3圖可知，阿魏酸在50 ~ 100毫克/公斤的劑量濃度，亦可改善哌吡二氫莖所誘發之學習獲得障礙。

蛋白質合成為記憶鞏固之重要步驟，經由學習獲得，中樞神經系統因外在的刺激造成神經活化，突觸前神經傳遞物質釋出，作用於突觸後之接受器，經二次訊息傳遞因子(例如，環腺苷酸(cAMP)、蛋白激酶C (protein kinase C)、一氧化氮(NO)等)，致使細胞內粒線體及細胞核之酵素活化，DNA、RNA及蛋白質的合成增加，而促使細胞膜及接受器增加或改變，以改變對刺激之感受及反應，即記憶之鞏固形成。環己醯亞胺為蛋白質合成抑制劑，可阻斷中樞大約80%之蛋白質合成，造成記憶鞏固之障礙。參見第4 ~ 5圖，阿魏酸在50 ~ 100毫克/公斤的劑量濃度，可明顯改善環己醯亞胺所誘發之記憶鞏固障礙；並且必須在訓練前60分鐘給藥始具效果。

在學習記憶能力上，中樞乙醯膽鹼神經系統確實具有重要之參與角色；而在接受器之參與上，蕁毒鹼接受器及菸鹼接受器均具有正面作用，但兩者在參與之學習記憶形態及機制上則有不同之性質。此外，在老年智能障礙患者，其腦內乙醯膽鹼蕁毒鹼接受器及菸鹼接受器均有明顯的減少，而其中主要減少區域在大腦皮質部、杏仁核、海馬回及巨細胞基底核(nucleus basalis magnocellularis)。參見第6圖，本發明使用闊劑量下之



五、發明說明 (13)

莨菪胺併用閹劑量下之四甲基樟烷胺，亦可誘發學習獲得障礙；而本發明之阿魏酸在50 ~ 100毫克/公斤的劑量濃度，亦可明顯改善上述之學習獲得障礙。

早期推論認為周邊神經應可調節中樞神經系統對外界刺激的反應，而在學習記憶過程扮演一定之角色。研究發現，智能增進劑之作用可被周邊拮抗劑所阻斷；而某些藥物如4-羥基安非他命、新斯的明(neostigmine)及脫酪胺酸-D-脯胺酸-酪嗎啡(des-Tyr-D-Pro-casomorphin)等無法通過腦血管障壁之周邊作用劑，均具有改善智能之作用，且其作用可被乙醯膽鹼周邊拮抗劑甲基溴莨菪胺所阻斷(參見第7圖)。

在早期的研究中，中樞乙醯膽鹼神經系統即被認為在智能操作上扮演重要的角色；1971年Deutsh研究指出，在新訊息的貯存和再現過程，乙醯膽鹼神經元突觸有明顯改變及增加之現象。乙醯膽鹼鹽酸氮芥，不僅可造成腦內乙醯膽鹼神經元之萎縮、損壞，更可使大鼠之學習行為操作出現障礙。由第8圖可知，本發明之阿魏酸在50 ~ 100毫克/公斤的劑量濃度，可改善乙醯膽鹼神經毒素(AF64A)所誘發之學習操作障礙。

在動物學習記憶能力影響之研究模式中，有較簡單之單向被動躲避學習模式，以及較複雜且牽涉較高級神經中樞之學習模式。本發明除以前者作為篩選智能增強劑外，更建立有水迷宮(water maze)，以進一步探討藥物之作用。在訓練前投與莨菪胺，可誘發大鼠在水迷宮學習操作之障礙，參見第9圖，本發明之阿魏酸在50 ~ 100毫克/公



五、發明說明 (14)

斤的劑量濃度，可改善莨菪胺所誘發之水迷宮學習操作障礙。

由於老年智能障礙致病之主要成因有二：(1) 腦血流量不足；以及(2) 供給氧氣及葡萄糖不足、代謝物積存。現今已開發之智能增進劑，已於臨床應用者，包括，氫麥角鹼(co-dergocrine)、麥角溴煙脂(nicergoline)、己酮可可鹼(pentoxifylline)等，均屬改善腦血流及代謝作用劑。參見第10圖，由雷射都卜勒組織血流流量圖可知，本發明之阿魏酸在50 ~ 100毫克/公斤的劑量濃度，亦可增加給藥後10至40分鐘之腦血流量。

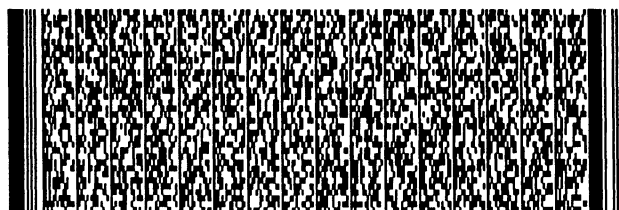
此外，徐軍等人之研究報告指出，阿魏酸靜脈注射之半數致死劑量(LD₅₀)為866 ± 29毫克/公斤⁽²⁰⁾，遠大於本發明所使用的有效劑量50 ~ 100毫克/公斤。配合上述實施例之結果可知，本發明之阿魏酸，在被动迴避學習反應及水迷宮中，均具有防治藥物誘發之學習獲得障礙、記憶鞏固障礙及學習記憶障礙(健忘)的作用。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟悉此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍，當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

參考文獻

在此文件中所確認的所有公開文獻，其完整的內容均併入此處作為參考資料：

1. Moos, W.H., Davis, R.S., Schwarz, R.D. and Gamzu, E.R. (1988) Cognition activators. Med. Res.



五、發明說明 (15)

Rev. 8: 353-391.

2. Giurgea, C. (1972) Vers une pharmacologie de l'activite' int'egrative ducerveau. Tentative ddu concept nootrope en psychopharmacologie. Actual Pharmacol 25: 115-156.

3. Kov'as, G.L., Dirk, H.G., Versteeg, E., Ronald, de K. and Be'la B. (1981) Passive avoidance performance correlates with catecholamine turnover in discrete limbic brain regions. Life Sci. 28: 1109-1116.

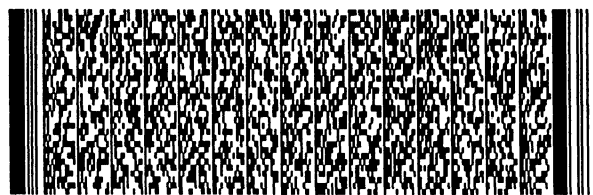
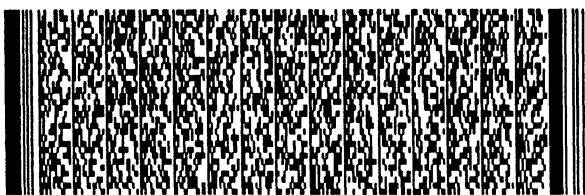
4. Gouliaev, A.H. and Senning, A. (1994) Piracetam and other structurally related nootropics. Brain Res. Rev. 19: 180-222.

5. 吳乃峰及閻希軍(1996), 中國藥房, 7: 278.

6. Izquierdo, I. (1984) Endogenous state dependency: memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: G. Lynch, J.L. McGaugh and N.M. Weinberger (Eds.), Neurobiology of learning and memory, The Guilford Press, New York, pp.333-350.

7. Deutsch, J.A. (1971) The cholinergic synapse and the site of mechanism. Science 174: 788-794.

8. Elrod, K. and Buccafusco J.J. (1988) An



五、發明說明 (16)

evaluation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two inhibitory avoidance protocols. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29: 15-21.

9. Davis, H.P. and Squire L.R. (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* 96: 518-559.

10. Nabeshima, T., Itoh, K., Kawashima, K. and Kameyama, T. (1989) Effects of 5-HT₂ receptor antagonist on cycloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32: 787-790.

11. Nabeshima, T., Tohyama, K., Murase, K., Ishihara, S., Kameyama, T., Yamasaki, S., Hatanaka, S., Kojima, H., Sakurai, T., Takasu, Y. and Shiotani, T. (1991) Effects of DM-9384, a cyclic derivative of GABA, on amnesia and decreases in GABA_A and muscarinic receptors induced by cycloheximide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 271-275.

12. Nabeshima, T., Marnyama, B., Katoh, A. and Kameyama T. (1991) The effect of tacrine (THA) on cycloheximide- and basal forebrain lesion-induced memory deficit in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 57: 311-319.

13. 林迎暉及陳文為，1994，藥學學報，阿魏酸鈉的藥理作用及分子改造前景29(9): 717-720.



五、發明說明 (17)

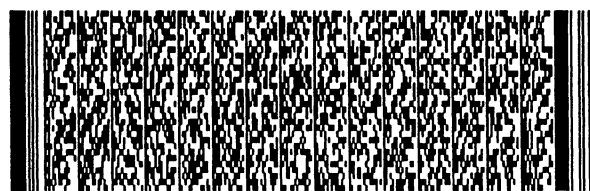
14. Hsieh, M.T., Wu, C.R. and Hsieh C.C. (1998) Ameliorating effect of p-hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats: Interactions with compounds acting at 5-HT1A and 5-HT2 receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 60: 345-354.

15. Worms, P., Gueudet, C., P'erio, A. and Soubrie', P. (1989) Systemic injection of pirenzepine induced a deficit in passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology* 98: 286-288.

16. Peng, W.H., Hsieh, M.T. and Wu, C.R. (1997) Effect of long-term administration of berberine on scopolamine-induced amnesia in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 74: 261-266.

17. Abe, B., Murai, S., Masuda, Y., Saito, H. and Itoh, T. (1993) α -Sialyl cholesterol reverses AF64A-induced deficit in passive avoidance response and depletion of hippocampal acetylcholine in mice. *Br. J. Pharmacol.* 108: 387-392.

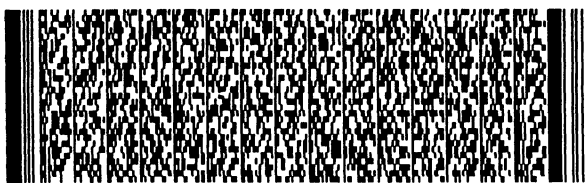
18. Markowska, A.L., Long, J.M., Johnson, C.T. and Olton, D.S. (1993) Variable-interval probe tests as a tool for repeated measurements of spatial memory in the water maze. *Behav. Neurosci.* 107: 627-632.



五、發明說明 (18)

19. Morikawa, E., Zhang, S.M., Yoshinori, S., Tomikatsu, T., Takaaki, K. (1996) Treatment of focal cerebral ischemia with synthetic oligopeptide corresponding to lectin domain of selectin. Stroke 27: 951-955.

20. 徐軍等人，1992，中國中藥雜誌，川芎嗪和阿魏酸單用和合用對血管平滑肌、血液黏度急性毒性的影響和比較17(11): 680-682, 703-704。



六、申請專利範圍

1. 一種用於預防智能障礙之醫藥組成物，包括：

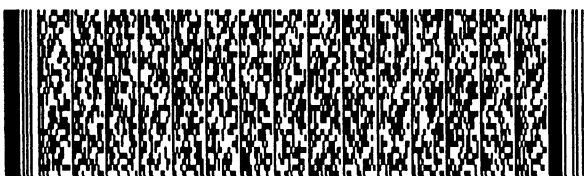
(i) 50 ~ 100 毫克/公斤之阿魏酸(ferulic acid)或其藥學上可接受的鹽類；以及

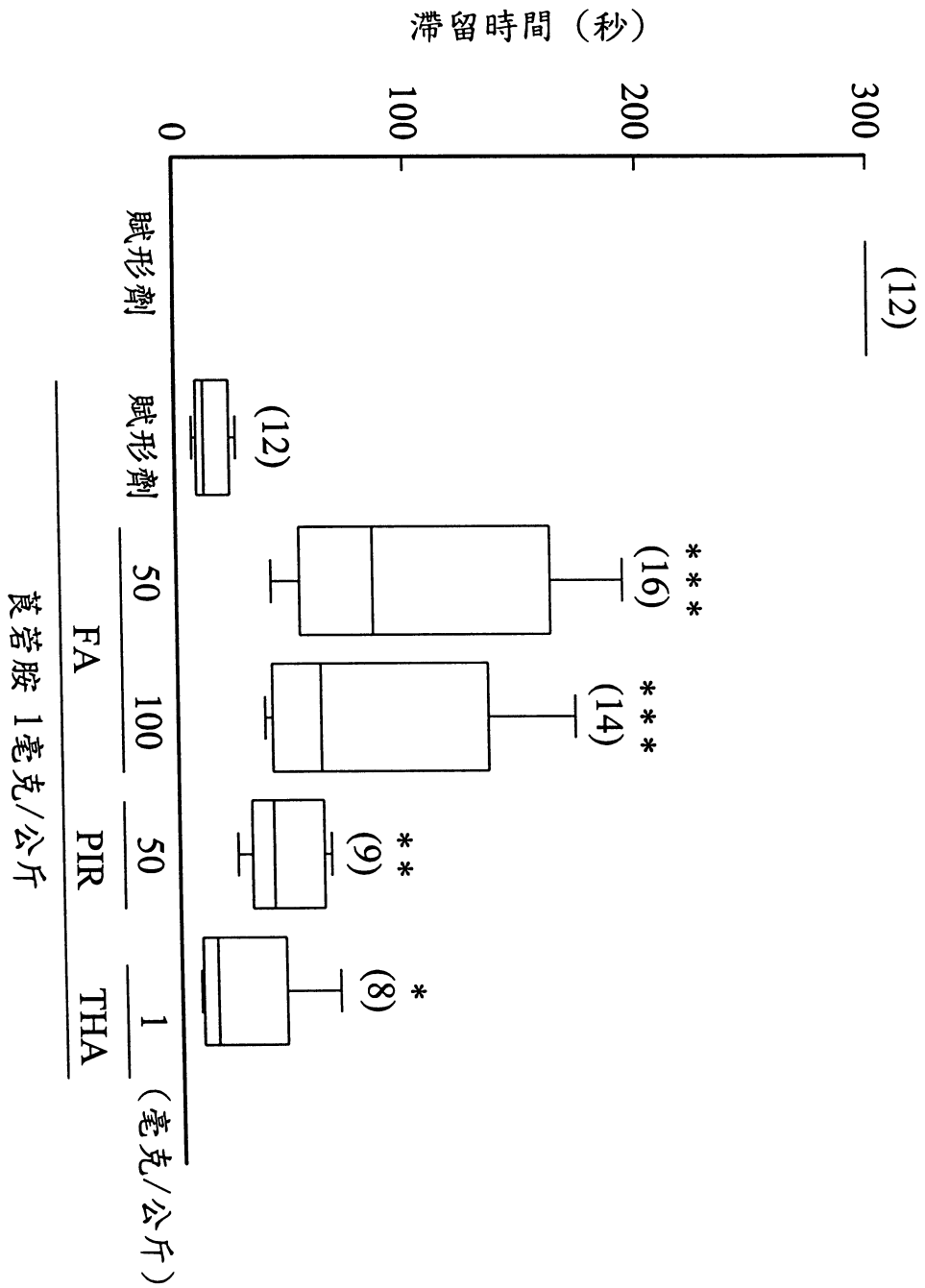
(ii) 藥學上可接受的載體或賦形劑。

2. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該智能障礙包括學習獲得障礙、記憶鞏固障礙以及記憶再現障礙。

3. 如申請專利範圍第1項所述之醫藥組成物，其中該阿魏酸包括阿魏酸氨基醇酯類化合物、雙分子阿魏酸的醚類衍生物、阿魏酸哌嗪及阿魏酸酯類衍生物。

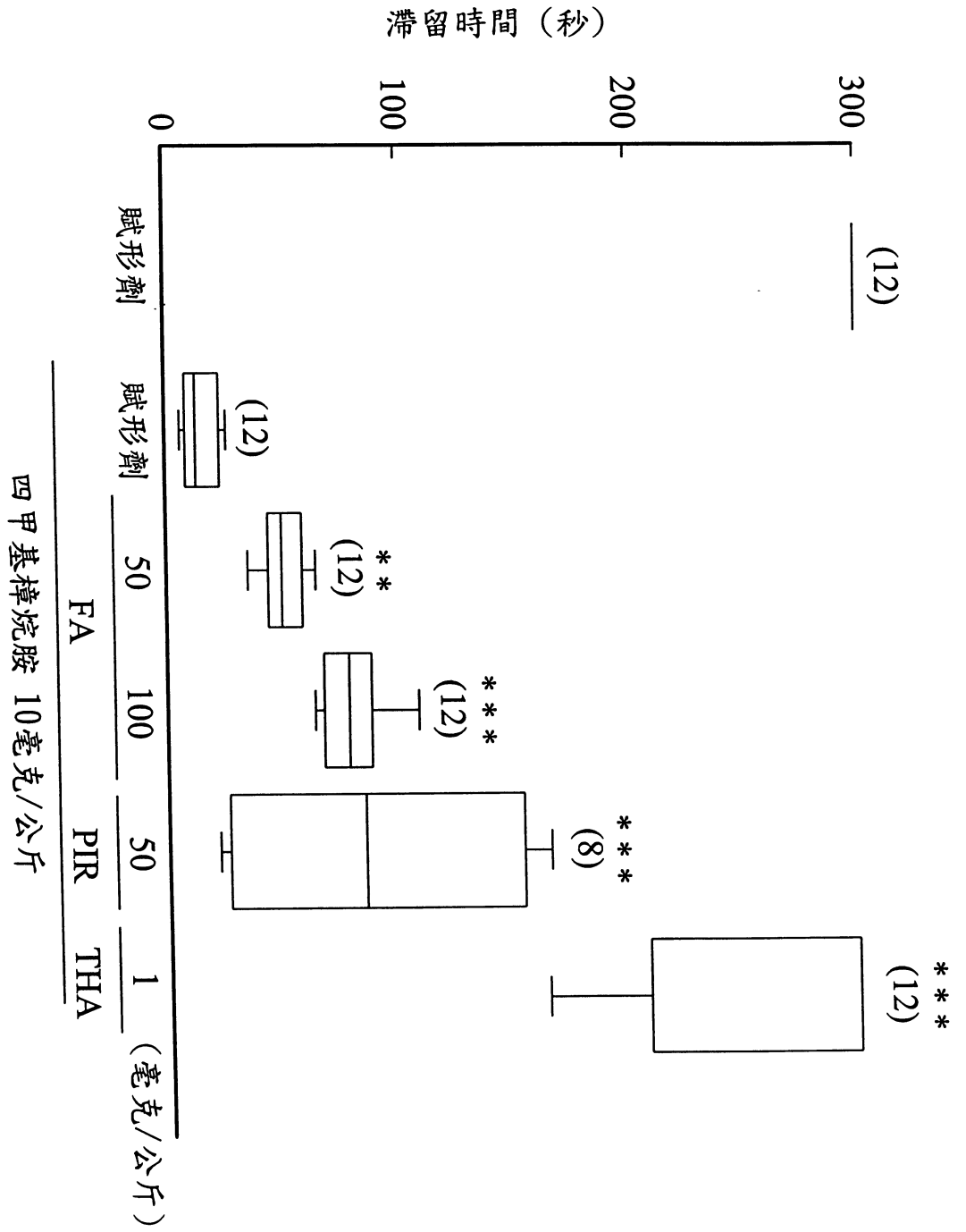
4. 如申請專利範圍第3項所述之醫藥組成物，其中該阿魏酸酯類衍生物包括阿魏酸甲酯、乙酯、丙酯及異丁酯。





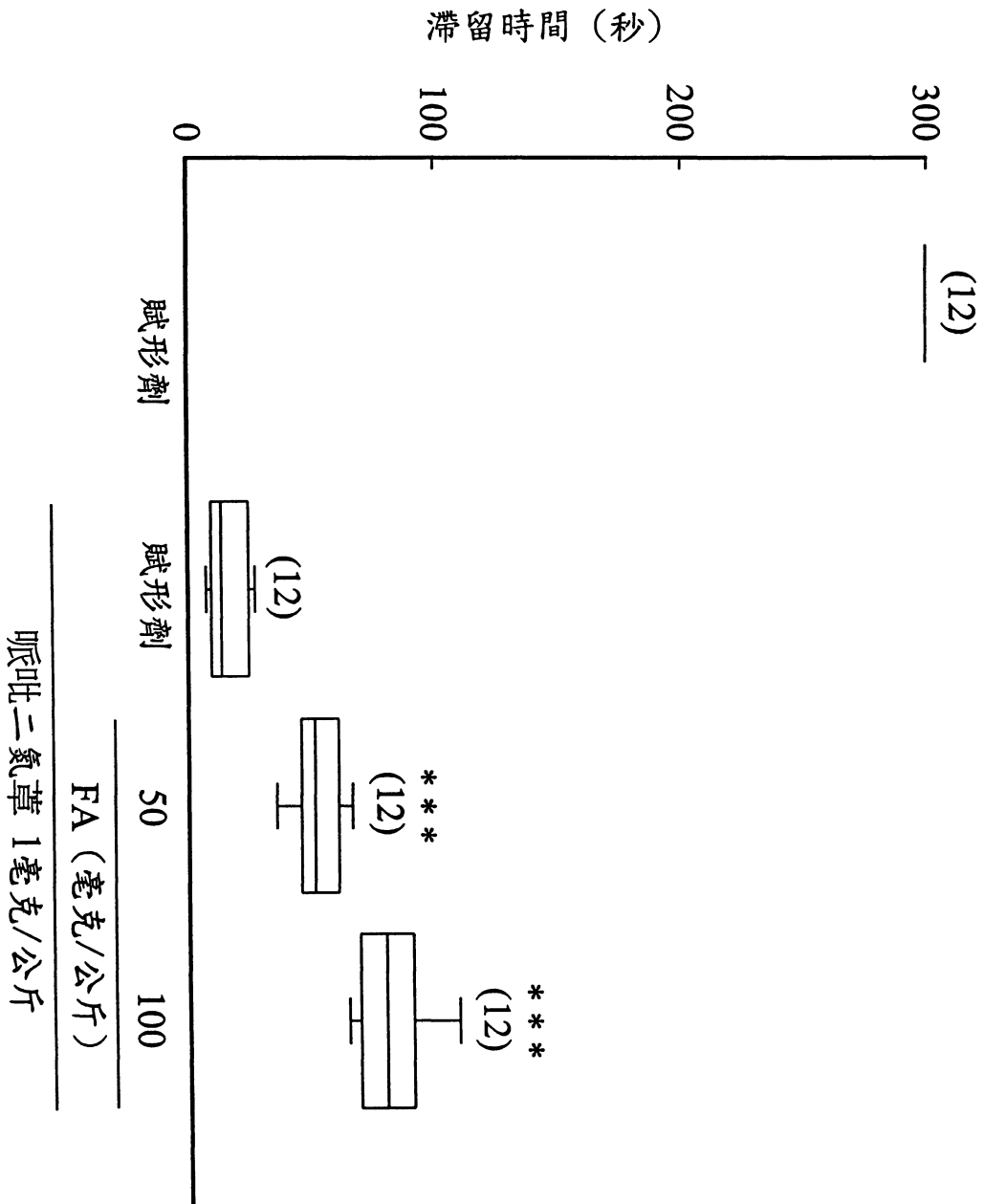
第 1 圖

莨菪胺 1 毫克/公斤



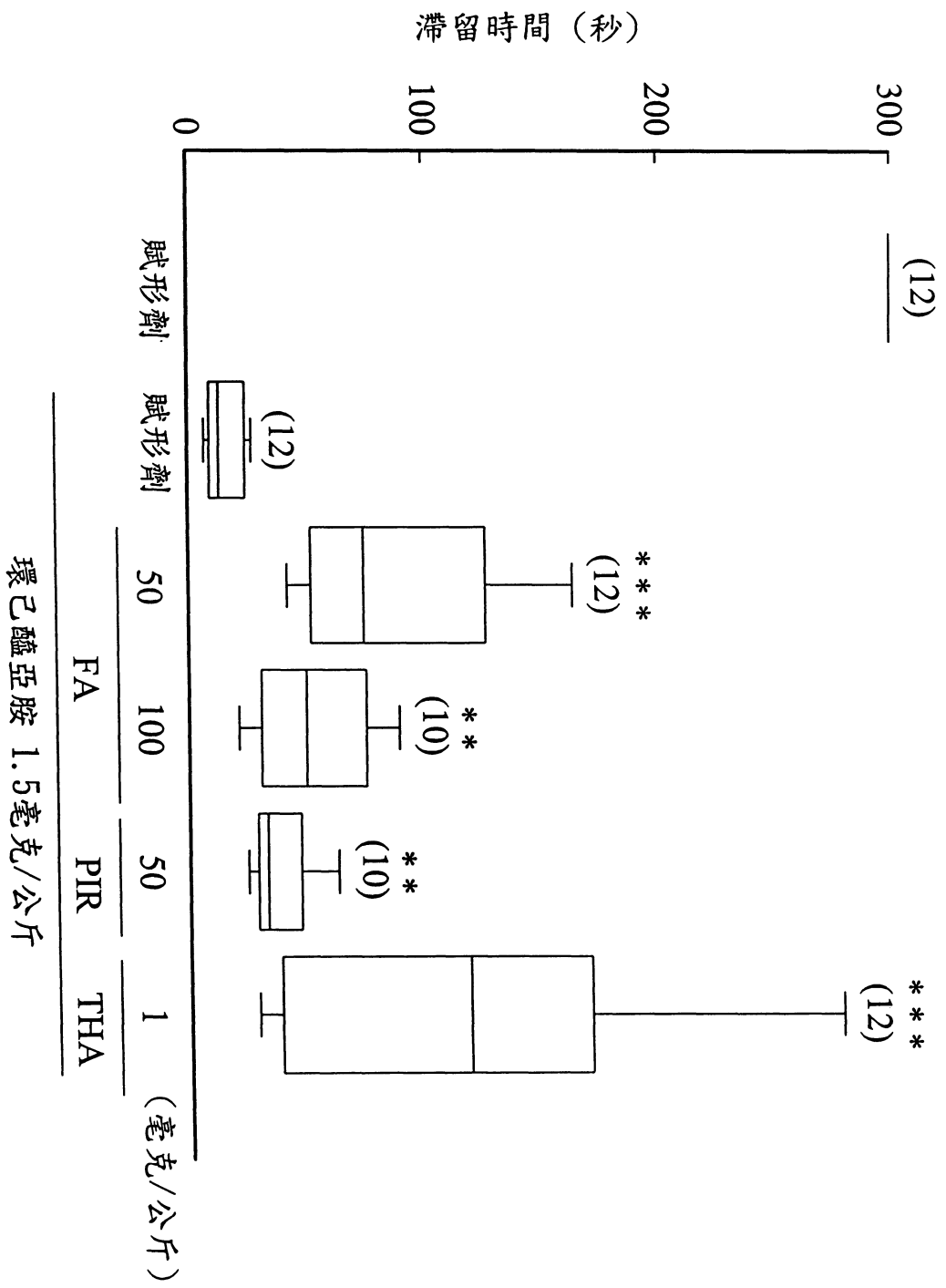
第 2 圖

四甲基樟烷胺 10毫克/公斤

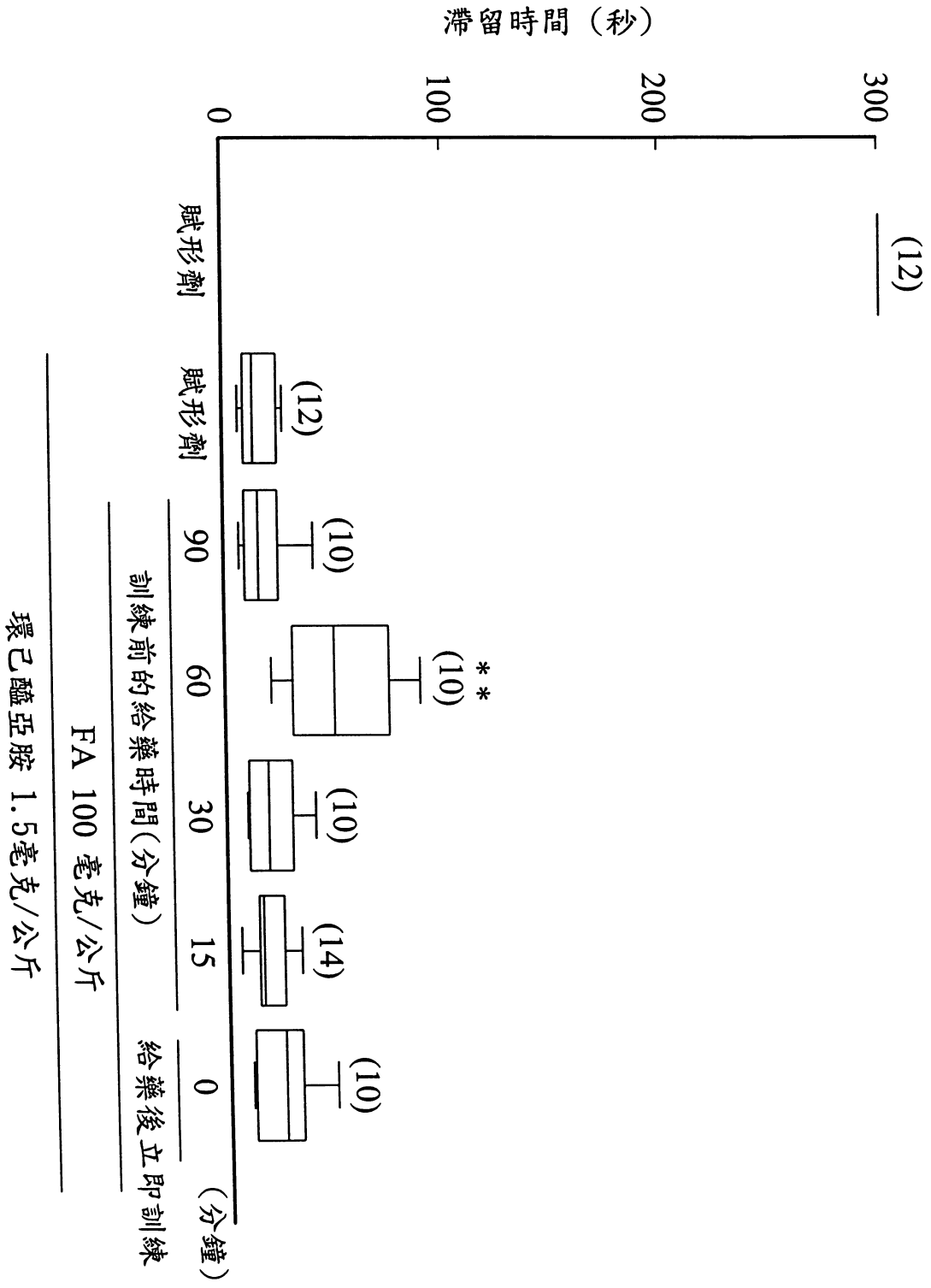


第 3 圖

嘔吐二氣草 1 毫克/公斤



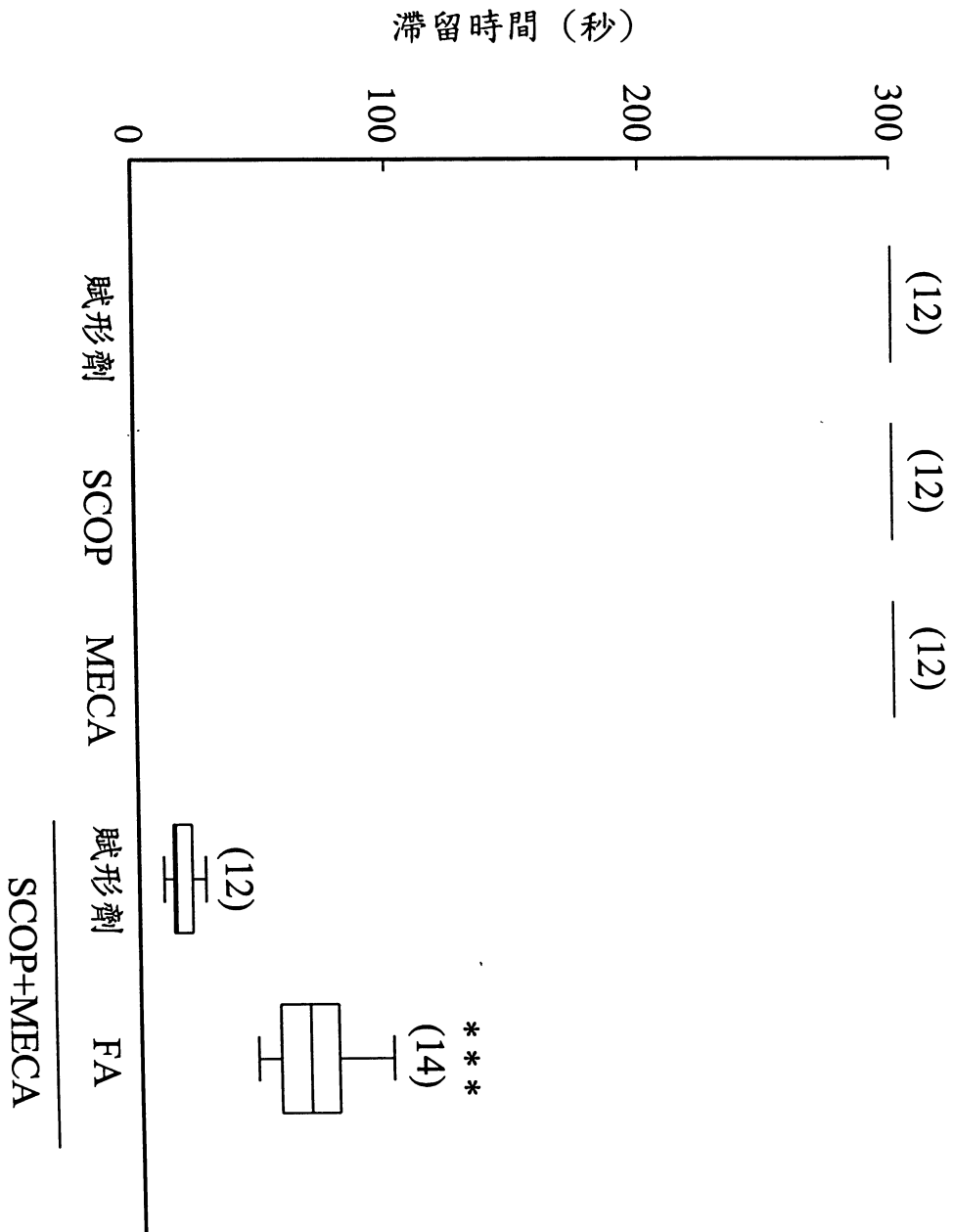
第 4 圖



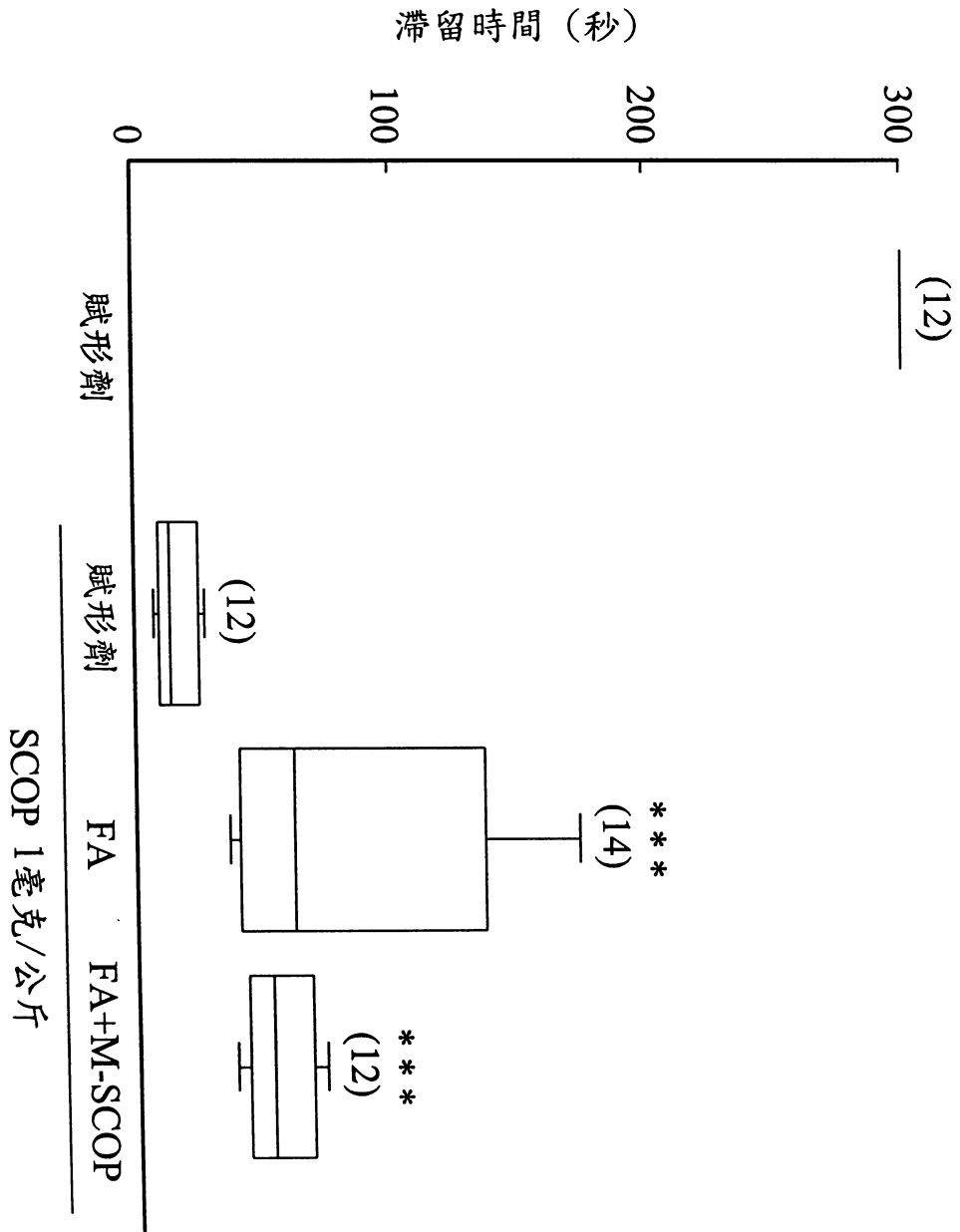
第 5 圖

環己醯亞胺 1.5 毫克/公斤

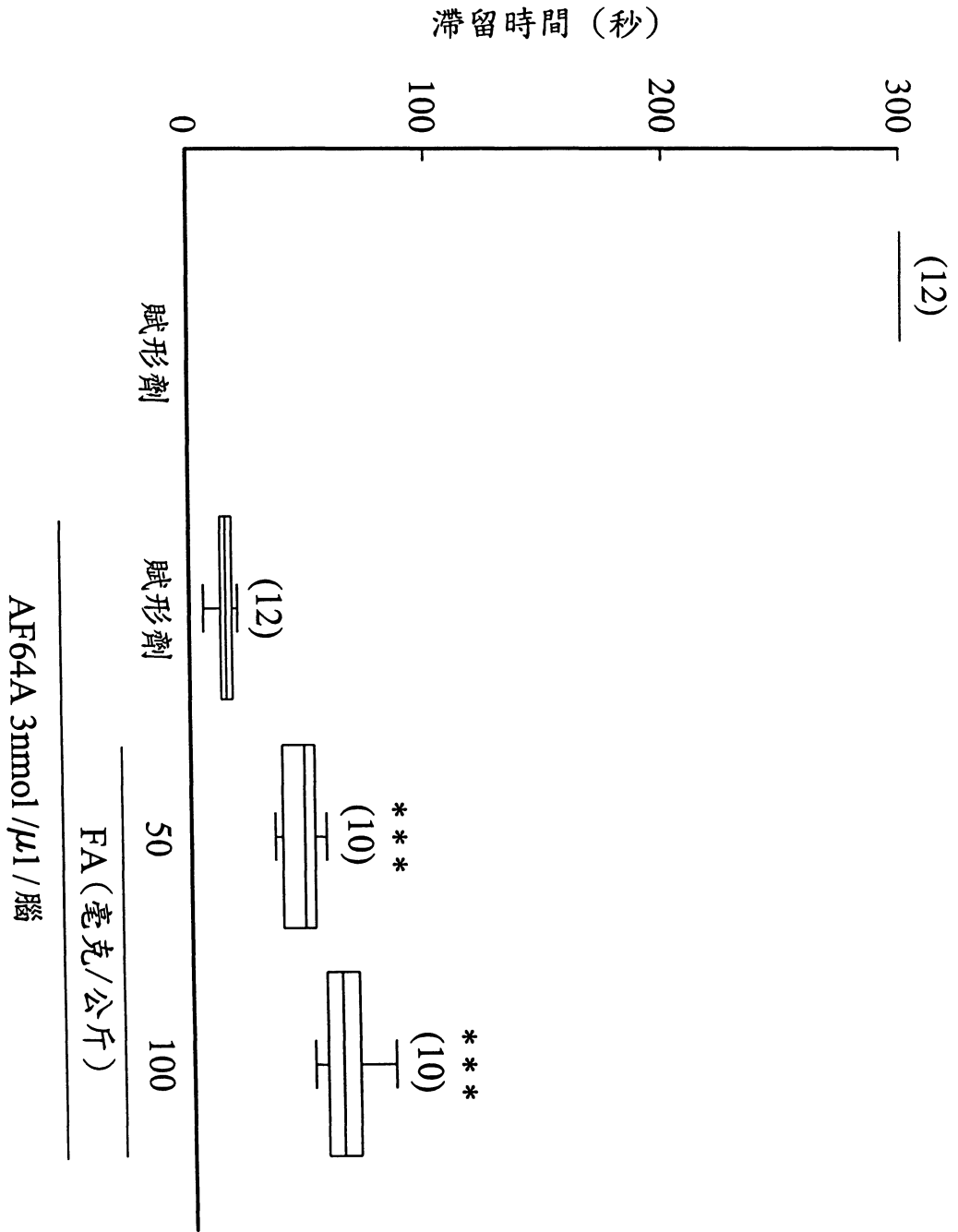
FA 100 毫克/公斤



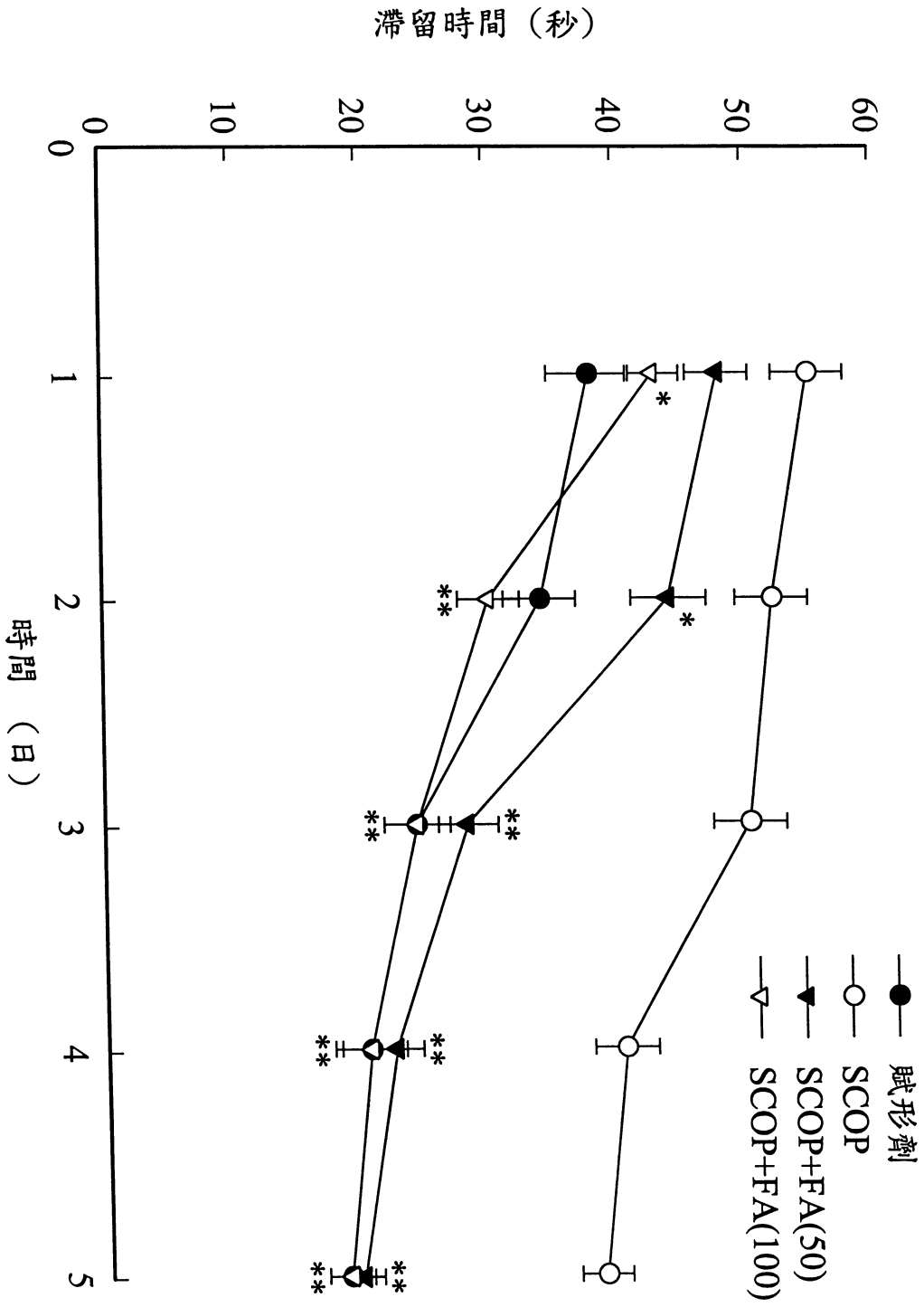
第 6 圖



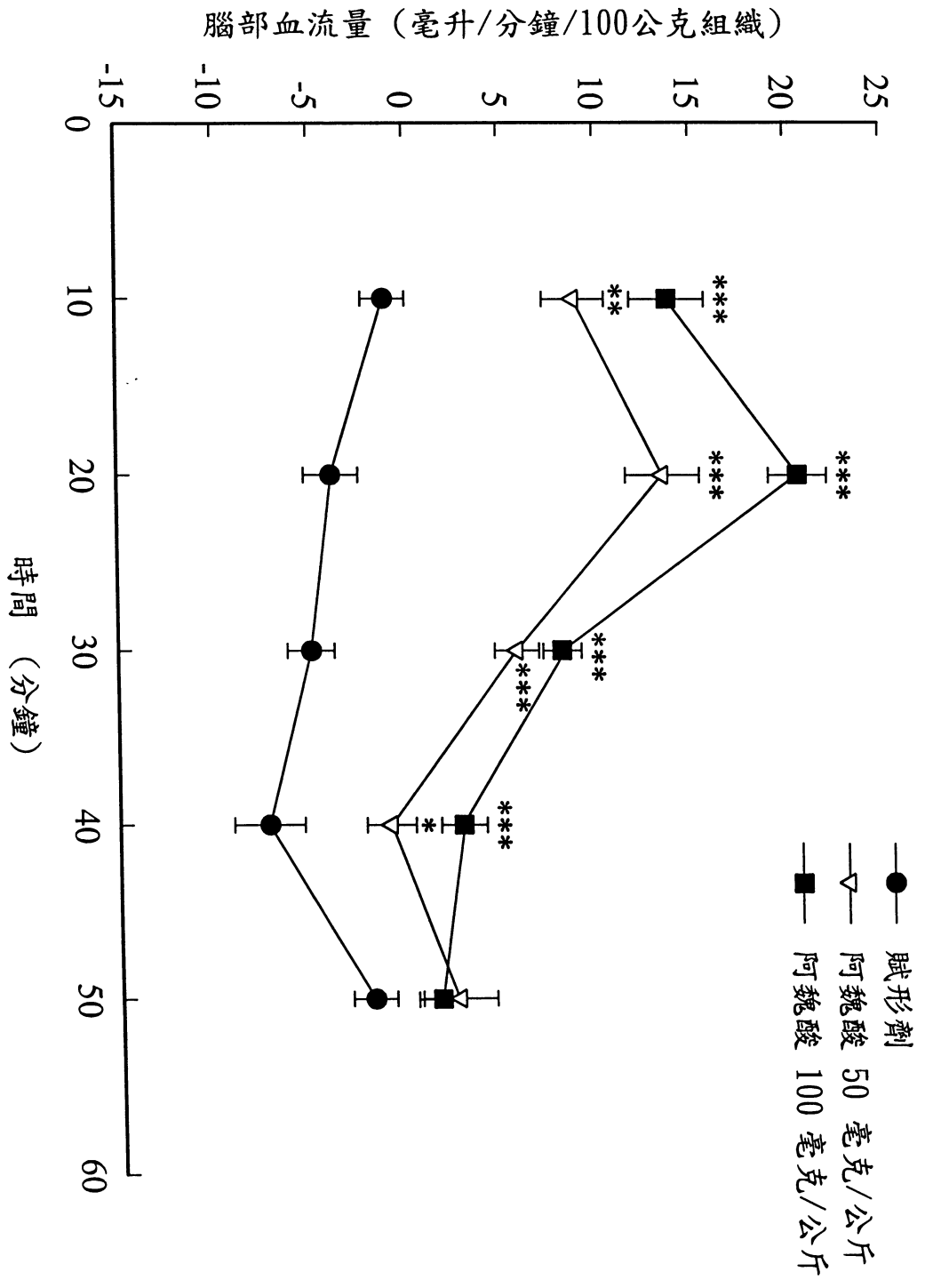
第 7 圖



第 8 圖



第 9 圖



第10圖