

發明人 2

姓名：(中文) 出口 壽壽

(英文) SUZU DEGUCHI

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣大津市瀬田3-1-3-B-103

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

發明人 3

姓名：(中文) 大野木 宏

(英文) HIROMU OHNOGI

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣草津市西涉川二丁目12-1-311

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

發明人 4

姓名：(中文) 杉山 勝美

(英文) KATSUMI SUGIYAMA

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣大津市瀬田三丁目8-8-210

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

發明人 5

姓名：(中文) 佐川 裕章

(英文) HIROAKI SAGAWA

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣草津市西涉川二丁目6-32

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

發明人 6

姓名：(中文) 加藤 郁之進

(英文) IKUNOSHIN KATO

住居所地址：(中文) 日本國京都府宇治市南陵町1-1-150

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 日本；2001年07月13日；特願2001-213255

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 日本；2001年07月13日；特願2001-213255

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係關於含有植物粉碎物及/或萃取物為有效成分之口服用或靜脈內注射用之神經成長因子產生增強用醫藥品、或含有該粉碎物及/或萃取物之神經成長因子產生增強用食品、飲料或飼料者。

先前技藝

明日葉係一種屬傘形科之大型多年生草本，長久以來用於食用及藥用，明日葉之藥理作用涵蓋高血壓預防作用，抗菌作用、抗潰瘍作用、胃散分泌抑制作用，抗癌作用及癌症預防作用。而蛇麻草則是釀製啤酒時為賦予香味及苦味而使用之桑科多年生草本，其藥理作用涵蓋抗菌作用、抗腫瘍作用及鎮靜作用。蛇麻醇(Xanthohmol)係含於蛇麻草之查酮之一種成分，近年來已發現具有多種生理活性。但是迄今為止，各種植物及蛇麻醇所具備之神經成長因子產生增強作用則未被發現。

在人類之智慧功能、記錄、感情及行動等精神活動之維持上，神經細胞扮演著主要角色。構成上述精神活動基礎之神經細胞之分化、生存及功能之顯示上，各神經細胞似需特異性神經性營養因子。各種神經性營養因子中，首先被確認其存在及功能者為神經成長因子(Nerve Growth Factor，以後簡稱NGF)，後來陸續發現取自腦部之神經營養因子(Brain-derived-neurotrophic Factor)，神經營養素(Neurotrophine)-3，及神經營養素4/5。

由於 NGF 為前腦基底部之大腦性膽鹼動作性神經細胞之神經性營養因子，其與阿耳茨海默型癡呆症之關聯備受注目 [Pharmacia, Vol. 22, No. 2, 147-151 (1986)；老年精神醫學，Vol. 3, No. 6, 751-758 (1986)]。

阿耳茨海默癡呆症是一種伴隨發育障礙、躁症狀、下肢僵硬或癲癇發作等臨床症狀及呈現老人斑、阿耳茨海默原纖維變化等病理現象之疾病，是老人癡呆症之一病型，在近年來之高齡化社會裡，此病有增加傾向，備受社會關心，但尚無決定性之症狀改善法及治療法。此外，對年青型阿耳茨海默症也尚無症狀改善法、治療法。

阿耳茨海默型癡呆症病人之腦部，在以梅納德氏基底核周邊之前腦基底部呈現明顯變性及膽鹼乙醯基轉位酶 (CAT) 活性之大幅降低 (Annu. Rev. Neurosci., Vol. 3, 77 (1980)。在 1985 年，用老鼠腦部實施之研究證實，NGF 是腦之該部位神經性營養因子 [EMBO J., Vol. 4, 1389 (1985)]，於是 NGF 與本疾病之關聯備受注目。此外，杭氏舞蹈病病人之腦條體也發現 GABA 動作性神經細胞之脫落及膽鹼動作性神經細胞之大幅脫落，由此證實 NGF 亦對線條體之內涵性膽鹼動作性神經細胞 (Science, Vol. 234, 1341 (1986)]，指出本疾病可能與 NGF 有所關聯。使用可形成各種神經疾病模型之白鼠等動物、研究 NCF 之效果之報告後，若在白鼠發現神經細胞變性明顯化以前，將 NCF 給藥予腦內則可阻擋變性。同時可防止 CAT 活性降低 (J. Neurosci., Vol. 6, 2155 (1986), Brain Res., Vol. 293, 305 (1985),

Science, Vol. 235, 214 (1986), Proc. Natl. Acad. Sci. USA; Vol. 83, 9231 (1986)]。在末梢交感神經支配組織及腦進行NGF生物合成，以及在此NGF生物合成過程中，末梢組織或腦組織之間質細胞，纖維芽細胞或星型神經膠質細胞分別扮演重要角色之事實亦經證實[J. Biol. Chem. Vol. 259, 1259 (1984), Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 136, 57 (1986)]。此外，纖維芽細胞及星型神經膠質細胞產生之NGF之抗原性、分子量，等電點及生物活性係與先前已詳加研究之顎下腺NGF相同亦經闡明，同時對纖維芽細胞(L-M細胞)及星型神經膠質細胞之培養液添加各種神經傳達物質之實驗亦發現兒茶酚胺(降腎上腺素、腎上腺素、多巴胺)具有NGF合成促進效應[J. Biol. Chem., Vol. 201, 6039 (1986)]。

在如上NGF以神經性營養因子作用之部位變性之神經疾病，NGF似乎可供做阻擋變性之治療藥。此外，當腦神經細胞一旦因腦血管障礙、腦腫瘤、腦炎、頭部外傷變性疾病或麻醉藥物中毒造成變性則終生不再恢復，以致引發智障、記憶障礙甚至感情障礙、行動異常等障礙，但由於神經纖維原本就具有可塑性，損傷後其周邊之健全纖維便產生發芽，形成新神經鍵而取代受障礙神經鍵，在此情況下，NGF似乎可期待做促使神經功能修復再生用治療劑。

然而，擬將NGF應用於各種神經疾病之治療時，NGF必須存在於需要NGF之神經細胞之極近傍，而中樞神經疾病時亦須將NGF送達腦細胞患部，但不可能將NGF透過血管系統送進腦內。因為腦內之血管內皮細胞係互相以密附鍵

合結合(稱為腦血液關口，除水、氣體及脂溶性物質以外，各物質經由血液途徑移行腦組織均受限制，蛋白質(含NGF)等高分子物質則完全無法通過腦血管關口。至於藉由外科方法將NGF連接送進腦內之方式，縱使運用現今技術，其風險仍頗大。

而不用直接給予NGF，利用增強NGF產生之物質之方法亦正開發中，但此類物質多半具有毒性大，或致毒濃度與有效濃度之差距非常小，或對神經系引發神經興奮作用等嚴重副作用之物質，由於多種問題未獲解決，至今仍未見實用化之例。

發明之揭示

本發明之目的係提供一種醫藥品，食品，飲料或飼料，其有效成分為由具有神經成長因子產生增強作用之蛇麻草及/或明日葉取得之粉碎物及/或萃取物者。

概說之，本發明之第一發明為關於治療上或預防上需增強神經成長因子之產生之疾病用口服用或靜脈內注射用治療劑或預防劑，其特徵為以蛇麻草及/或明日葉由來之粉碎物及/或萃取物為有效成分者。

本發明之第二發明為關於治療上或預防上需增強成長因子之產生之疾病用口服用或靜脈注射用治療劑或預防劑，其特徵為含蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分。

本發明之第三、第四發明為關於口服用或靜脈內注射用神經成長因子產生增強劑，其特徵為含有本發明之第一、

第二發明之有效成分。

本發明之第五、第六發明為關於神經成長因子產生增強用食品、飲料或飼料，其特徵為含有本發明之第一、第二發明之有效成分。

本發明之第七、第八發明為關於學習、記憶能力提昇劑或改善劑，其特徵為含有本發明之第一、第二發明之有效成分。

本發明之第九、第十發明為關於學習、記憶能力提昇用或改善用食品、飲料或飼料，其特徵為含有本發明之第一、第二發明之有效成分。

本發明之第一、第三、第五、第七、第九發明中，蛇麻草由來之粉碎物及/或萃取物之具體例有含有高單位蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。

發明之最佳實施形態

本說明所稱「NGF產生增強作用」及「NGF產生增強活性」係分別指造成NGF產生加強及增強NGF產生之功能而言，但並非有嚴密區別。「增強」包含使用本發明之有效成分後，其目的物質量較使用前增加之意之外，並涵蓋作用本發明有效成分可誘導該目的物質之產生之意。此外，本發明列為有效成分之任一物質可單獨或混合二種以上使用於本發明。

本發明中，以有效成分使用之蛇麻草及/或明日葉由來之粉碎物及/或萃取物，只要是經口服或靜脈內注射則可造成神經成長因子產生增強活性者，如可根據後段實施例

3之(2)之方法得以確認神經成長因子產生增強作用者，並無特別限制。亦則，只要是對生物個體給與(口服或靜脈內注射)該粉碎物及/或萃取物時，相較於未給藥時，其接受給藥之個體之任一組中能確認神經成長因子產生量之增加者則可。此外，本發明之粉碎物及/或萃取物，只要是根據後述之該粉碎物及/或萃取物調製方法製得者，並無特別限制。

至於本說明之「有效成分」一詞係指有效成分本身而言。舉例說，有效成分萃取物，在實際應用上或許以萃取溶媒混合之混合物狀態使用。此時該「萃取物」並非該混合物之意，而是指萃取物本身而言，因此有效成分萃取物係指萃取物本身，亦則萃取物為本身之乾燥物而言，而生物個體或個體係指人或飼養動物等生物而言。

本發明之粉碎係指對固體或粒體施加衝擊、加壓、剪斷及摩擦等力學外力細分化之作業而言。因此，本發明之粉碎物是一種將蛇麻草及/或明日葉植物體或其加工物(如乾燥物、凍結物等)粉碎而得者。可用於粉碎之植物體部分並無特別限制，但為顯現本發明預期效果，以使用根、莖、葉或其混合物為宜。粉碎方法可用各種粉碎機，如粗碎機、中間粉碎機、微粉碎機、超微粉碎機或凍結粉碎機等。亦可用手工粉碎處理以取代粉碎機。

該粉碎物之形狀亦無特別限制，粉末狀、溶膠狀、固形狀之任一形狀均可使用。製得之粉碎物，可用習知方法造粒製成粒狀固形物質使用於本發明。造粒方法涵蓋轉動造

粒，攪拌造粒，流動層造粒，氣流造粒，押出造粒，加壓成形造粒，解碎造粒，噴射造粒或噴霧造粒。此外，粉末狀之該粉碎物，可溶解或懸浮於水或酒精等液體製成液狀後使用於本發明。至於粉碎物之NGF產生增強活性，則可準用後述實施例3之(2)之方法簡易實行評估。

本發明使用之蛇麻草及/或明日葉萃取物之調製方法，可用下述習知方法。例如，將原料蛇麻草及/或明日葉之果實、種子、種皮、花、葉、莖、根及/或根基等於適當時期採集後，直接或經曬乾等乾燥工序後，粉碎成適當粗細，供做萃取料。亦可依各種條件使原料熟成後供做萃取原料。原料若係植物榨汁，可直接使做萃取原料，萃取作業係使用溶媒，依分批式或連續式實施。此外亦可直接使用蛇麻草及/或明日葉榨汁液當做萃取物使用。

至於本發明之萃取物係指經由萃取溶媒實施萃取操作工序製得之由蛇麻草及/或明日葉萃取之物質，或蛇麻草及/或明日葉榨汁液而言。

萃取溶媒之例是，水，氯仿，乙醇，甲醇，異丙醇等醇類，丙酮，甲基乙基酮等酮類，乙酸甲酯，乙酸乙酯等親水性或親油性溶媒，溶媒可單獨使用或以混合溶媒形態使用。通常使用水、含乙醇之水或乙醇。萃取溶媒用量可適宜決定，通常使用原料換算乾燥物時重量之1~100倍量。萃取溫度亦可視目的而適宜決定，例如用水萃取時通常在4~130℃，以在25~100℃萃取為宜，溶媒中若含乙醇則以4~60℃範圍為宜。萃取時間亦視萃取效率而決定，通常需

數分至數日，但以5分~3小時為佳，為使在此時間內完成萃取工作、宜對原料、萃取溶媒及萃取溫度設定於最佳範圍。萃取操作可在攪拌下或靜置下進行，且視需要可反覆數次。萃取物得經過過濾，離心，濃縮，超濾或分子篩等處理。至於該萃取物之NGF產生增強活性，可準用後述實施例3之(2)之方法簡易評估。

該萃取物，於萃取後施以習知加工處理，製成粉末，因形狀、液狀之任一形狀。亦可將該萃取物製成粉末，依常法造粒。

此外，將該萃取物依常法分割部分，只要仍具備本發明之NGF產生增強作用，則可當本發明之萃取物使用，分割手段包括萃取、分別沈澱、柱管層析法，薄膜層析法等。若以NGF產生增強活性為指標，再進行分割部分純化，則可離析NGF產生增強物質。而將蛇麻草及/或明日葉依常法製成茶葉狀，用此材料提煉之萃取物，若具備NGF產生增強活性，則可當本發明之萃取物使用。上述各種萃取物，可分別單獨使用，亦可混合二種以上使用。此外，本發明亦分別單獨使用由相同植物依相異萃取法製得之萃取物，或混合二種以上使用。

本發明之蛇麻草粉碎物及/或萃取物，可使用含高單位之蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之蛇麻草粉碎物及/或萃取物。蛇麻醇是蛇麻草特有之成分，係查酮之一種。

上述「高單位」係指原料蛇麻草粉碎物及/或萃取物之單位重量中蛇麻醇含量(重量)則[蛇麻草粉碎物及/或萃取

物之蛇麻醇含量(重量%)]大於原料蛇麻草單位重量之蛇麻醇含量(重量%)則[蛇麻草之蛇麻醇含有率(重量%)]之狀態，換言之，粉碎物及/或萃取物中之蛇麻醇係較原料蛇麻草濃縮之狀態而言。舉例之，蛇麻草粉碎物及/或萃取物之蛇麻醇含有率係較原料蛇麻草濃縮1.5倍以上者，以濃縮2倍以上更佳，而以濃縮3倍以上最佳。「高單位」之具體數值，在蛇麻草粉碎物及/或萃取物時為含有0.05重量%，以含1重量%以上更佳，蛇麻醇之藥理學上容許之鹽亦相同。

含高單位蛇麻醇之蛇麻草粉碎物，可用上述粉碎方法粉碎蛇麻草，製成乾燥粉末則可。更佳方法是以化合比較大量之蛇麻醇組織，如花部為主原料調製乾燥粉末。而含高單位蛇麻醇之蛇麻草萃取物，係將由蛇麻草製得之萃取物，適宜濃縮，或將該萃取物分劃，分取NGF產生增強活性較高之劃分製得。含高單位蛇麻醇之藥理學上容許之鹽類之粉碎物及萃取物之調製，可採用後述鹼金屬鹽等之共存下分別調製目的萃取物及粉碎物之方法。

此外，本發明可直接使用蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽做有效成分。蛇麻醇可由蛇麻草經習知精製方法純化，亦可使用市售精製品。

而本發明之明日葉粉碎物及/或萃取物，係使用含有高單位明日葉由來之具有NGF產生增強活性之多酚類，如咖啡酸甲酯，咖啡酸乙酯，查酮酸，香豆素化合物、色滿化合物及/或其藥理上容許之鹽類之明日葉粉碎物及/或萃

取物。明日葉由來之查酮化合物之例有黃色白芷醇，香豆素化合物之例有 7-O- β -D-葡萄糖吡喃糖氧基-8-普楞基香豆素，7- β -D-葡萄糖吡喃氧基-6-普楞基香豆素，3'-O- β -D-葡萄糖吡喃鹽基喀拉庫酮及 4'-O-白芷鹽基-3'-O-[6-O-(β -D-葡萄糖吡喃糖基)]-喀拉庫酮，而色滿(Chnoman)化合物之例則有 8-羧基-3-羥基-5-甲氧基-2-二甲基色滿及 3-羥基-8-[3-(4-羥苯基)-丙烯基]-5-甲氧基-2-二甲基色滿。採用含高單位上述成分之明日葉粉碎物及/或萃取物，則可製得含高單位之上述成分之本發明醫藥、食品、飲料或飼料。

文中「高單位」係指，明日葉粉碎物及/或萃取物之單位重量所含上述成分之一種以上之含量(重量)[明日葉粉碎物及/或萃取物之上述成分含有率(重量%)]高於明日葉原料之單位重量中之上述成分之一種以上之含量(重量)[明日葉之上述成分含有率(重量%)]之狀態，亦則明日葉之粉碎物及/或萃取物中之上述成分係較原料明日葉濃縮狀態而言。具體說，明日葉粉碎物及/或萃取物之上述成分含有率係在原料明日葉含有率之 1.5 倍以上，以 2 倍以上較宜，若有 3 倍以上更佳。至於明日葉粉碎物及/或萃取物中之上述成分含有率數據，其「高單位」係指在 0.00001 重量%以上，以含 0.0001 重量%以上更佳。上述成分之藥理學上容許之鹽之情形亦相同。

含高單位上述成分之明日葉及/或萃取物，以及含高單位上述成分之藥理上容許之鹽之粉碎物及萃取物之製造，可準用蛇麻草製造方法調製之。

本發明使用之藥理學上容許之鹽類之例有鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽及與有機鹼之鹽。至於本發明使用之藥理學上容許之鹽係指對生物實質上無害，且具有NGF產生增強活性之化合物之鹽而言，如鈉、鉀、鈣、鎂，銨或陽子化之G苯作生(N,N'-二-苄基乙烯二胺)，膽鹼，乙醇胺，二乙醇胺，乙烯二胺，梅格拉胺(N-甲基葡氨酸胺)，班納塔胺(benethamine)(N-苄基苯乙胺)、六氫吡啶或透羅美塔胺(2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙烷二醇)之鹽。

含高單位之上述成分之明日葉粉碎物及萃取物，及含高單位之上述藥理上容許之成分之鹽之蛇麻草及/或明日葉之粉碎物及/或萃取物之製造，可在由蛇麻草或明日葉製造粉碎物或萃取物時，與上述鹼金屬鹽等共存下進行粉碎或萃取。

如上製得之蛇麻草或明日葉粉碎物或萃取物，可單獨或混合2種以上，供做本發明之有效成分。

本發明相關之有效成分並無毒性，如後段詳述。亦無副作用之俱。因此得以安全且適當實施NGF產生增強措施。因此，含該有效成分而製之本發明醫藥品、食品、飲料或飼料，對治療或預防上需增強NGF產生之疾病之治療及預防有助益。

由於NGF係一種維持神經細胞之生存及功能或根據NGF濃度而延伸神經細胞之內因性成長因子，藉由本發明之有效成分增強NGF產生，可治療或預防需要修復或再生神經功能之疾病，如阿耳茨海默症等老人癡呆症、末梢神

經障礙、腦血管障礙、腦炎、頭部外傷變性疾病及麻醉藥品中毒等。此外，對糖尿病性末梢神經障礙，肌肉萎縮性側索硬化症，藥物障礙性末梢神經障礙，巴金森病，杭氏舞蹈病，感覺神經障礙、色素性網膜症及黃斑變性症之治療或預防亦有助益。

本發明之需要增強NGF產生之疾病，只要是藉由含上述有效成分之治療劑、預防劑則可增加NGF產生而可治療或預防之疾病，當無特別限制。尤以本發明之治療劑或預防劑醫藥品，對藉由增強上述例舉之NGF產生而達成治療或預防之各種疾病特別有效。

此外，本發明之醫藥品亦可藉由其NGF產生增強活性發揮學習、記憶能力之改善或提昇作用。因此，本發明亦提供一種學習、記憶能力改善劑或提昇劑。本發明之有效成分之學習、記憶能力改善或提昇作用，可準用實施例6之方法評估之。

本發明之對需要增強NGF產生之疾病之治療劑或預防劑之例，例如將本發明相關之上述有效成分與習知之醫藥用載體組合而製劑化者。

本發明之治療劑或預防劑之製造，通常，將上述有效成分與適合口服或靜脈內注射而藥學上容許之液狀或固體配製而成。若有需要，可添加溶劑、分散劑、乳化劑、緩衝劑、安定劑、賦形劑、黏合劑、崩散劑或滑劑而製成錠劑、顆粒劑、散劑、粉末劑或膠囊劑等固形劑或液劑、懸浮劑或乳劑。亦可在使用前添加適當載體，製成臨用加水

成液狀之乾燥製劑。

本發明之治療劑或預防劑，因採用口服法或靜脈內注射，得以有效發揮本發明之治療劑或預防劑具備之NGF產生增強作用。至於本發明之實施例3之(2)係實施腹腔內給藥法，其用靜脈內給藥時亦可期待相同效果。

醫藥品用載體得配合治療劑或預防劑之給藥形態及劑型而選擇。以固體組合之口服劑，可製成錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑、細粒劑或顆粒劑。載體之具體例有澱粉、乳糖、白糖、甘露醇、CMC(羧甲基纖維素)，玉米澱粉及無機鹽。調配口服劑時，得再配製黏合劑、崩散劑、界面活性劑、滑劑、流動性促進劑、矯味劑、著色劑及香料。例如，製成錠劑或丸劑時，視需要得再用蔗糖、明膠、羥丙基纖維素等糖衣或胃溶性或腸溶性物質之薄膜包覆。製成液體組合物口服劑時，可製成藥理上容許之懸浮劑、溶液劑、乳劑、糖漿劑，過時可用純水或乙醇等做載體，亦可添加潤濕劑，懸浮劑等補助劑，甜料，芳香劑及防腐劑等。

而製成靜脈用注射劑時，係根據常法，將本發明之上述有效成分溶解或懸浮於注射用蒸餾水，生理食鹽水，葡萄糖水溶液，注射用植物油，麻油，花生油，大豆油，玉米油，丙二醇，聚乙二醇等稀釋劑，視需要再加殺菌劑，安定劑，等滲壓化劑，無痛化劑等而成。亦可製成固體組合物，臨用溶解於無菌水或無菌注射用溶媒使用。

上述各種製劑，均可分別利用習知之醫藥用載體，依常法製造。該製劑之有效成分含有量，只要在考量給藥形態

之下，宜在後述之給藥量範圍內給予該有效成分，則無特別限制。一般而言，本發明之醫藥之有效成分含量，其成分為取自蛇麻草之蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽時，宜在0.05重量%以上，而以0.1重量%以上更佳。而其成分為取自明日葉之上述多酚類或其藥理學上容許之鹽性，其含量宜在0.00001重量%以上，而以0.0001重量%以上更佳。本發明之治療劑及預防劑，若用口服及/或靜脈內注射則可達成有益效果。

本發明之治療用及預防用給藥量，係依製劑形態，給藥方式，使用目的以及該治療劑或預防劑給藥對象病患之年齡、體重、症狀等設定，並無固定用量，但通常以製劑中所含上述有效成分之給藥量而言，成人每日用量宜在0.1 μ g~100 g/kg，而以0.1 mg~10 g/kg更佳。而使用蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之給藥量為成人每日0.01~1000 mg/kg，尤以0.1~100 mg/kg更佳。

本發明之給藥者，依照先前之一般口服用或靜脈內注射用使用形態時，蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之用量可提昇到成人每日0.1 mg/kg之高用量。此時，宜使用以含高單位蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之取自蛇麻草之粉碎物及/或萃取物為有效成分之治療劑或預防劑，或以含蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分之治療劑或預防劑。而使用取自明日藥之粉碎物及/或萃取物時，該粉碎物及/或萃取物之給藥量則宜為成人每日0.01~100 g/kg，尤以0.1~10 g/kg更佳。本發明之給藥量，依照先前之

一般口服用或靜脈內注射用使用形態時，取自明日葉之上述成分及/或其藥理容許之鹽之用量，可提昇到成人每日0.1 mg/kg之高用量。此時，宜使用以含高單位之取自明日葉之上述成分及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分之治療劑或預防劑，或以含取自明日葉之上述成分及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分之治療劑或預防劑。

由於有效成分之給藥量係依各種條件而變動，有時用少於上述給藥量則見效。有時需超出上述範圍才有效。給藥時，可將一口量一次給藥，亦可分散次給與，其給藥總量均在某種範圍內，給藥期間亦可任意設定。此外，本發明之治療劑或預防劑，除直接口服或靜脈內注射外，亦可添加於任一飲食品，日常攝取。

此外，本發明亦可提供含有上述有效成分之NGF產生增強劑。該增強劑得為上述有效成分本身，亦可為含上述有效成分之組合物。依本發明之形態，其有效成分之鹽宜用藥理學上容許之鹽。NGF產生增強劑之製造，例如可將上述有效成分與可用於與該有效成分相同用途之其他成分混合，準用上述治療劑或預防劑之製造方法，製成一般使用之試藥形態則可。該增強劑之上述有效成分含有量，在考量其給藥方法及使用目的之下，能顯示本發明期待之效果之量則可，並未特別限制。一般而言，本發明之NGF產生增強劑中之有效成分含有量，以取自蛇麻草之蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽計算時，宜在0.05重量%以上，以0.1重量%以上更佳。此外，以取自明日葉之上述聚苯酚

類及/或其藥理上容許之鹽計算時，則以0.00001重量%以上為佳，以0.0001重量%以上更佳。而以該增強劑之使用量，只要能顯現本發明之預期效果，亦無特別限制，例如，可在上述治療劑或預防劑之有效成分給藥量範圍內給予有效成分之量則可。該增強劑，對需要NGF產生增強之疾病之NGF產生增強有助益。此外，該增強劑亦可供做NGF相關疾病之藥物之篩選之用。再者，該增強劑在研究NGF或神經細胞之物理變化相關之功能時亦頗有用。

此外，本發明亦提供含有添加及/或稀釋上述有效成分而成之NGF產生增強用食品、飲料或飼料，本發明採用之有效成分鹽，係使用其藥理上容許之鹽或具有同等安全性之鹽。本發明之食品、飲料或飼料，由於其NGF產生增強作用，對需要增強NGF之產生之疾病之症狀改善及預防非常有益。此外，本發明之食品、飲料或飼料亦對學習、記憶能力之改善或提昇頗有助益。因此，本發明可提供改善或提昇學習、記憶能力用食品、飲料或飼料。

本發明之食品、飲料或飼料之製造法並無特定限制，例如，調配、烹調、加工等可依照一般食品、飲料或飼料慣用之方法製造，只要製得之食品、飲料或飼料含有本發明之上述有效成分即可。

本發明之食品或飲料種類並無限定，凡包含本發明之上述有效成分者均屬之，其產品例涵蓋穀物加工品(麵粉加工品，澱粉類加工品，預混加工品，麵類，通心麵類，麵包類，餡類，蕎麥類，麩，米粉，冬粉，包裝粿等)，油

脂加工品(可塑性油脂、天麩羅油，沙拉油，沙拉醬，調味醬等)，大豆加工品(豆腐類，味噌，納豆等)，肉類加工品(火腿，培根，壓縮火腿，香腸等)，水產製品(冷凍魚漿，魚糕，竹輪(日文)，魚芋丸，炸魚肉餅，帶皮魚糕，魚丸，魚肉火腿，魚肉香腸，乾鰹魚，魚卵加工品，水產罐頭，甜烹海味等)，乳製品(原料乳，奶精，優酪乳，奶油，乳酪，練乳，奶粉，冰淇淋等)，蔬菜，水果加工品(果菜醬，果醬，醬菜類，水果飲料，蔬菜飲料，混合飲料等)，糖甜類(巧克力，麵包，餅乾類，甜點，粿，米果等)，酒精飲料(日本酒，中國酒，葡萄酒，威士忌，燒酎，伏特加，白蘭地，琴酒，蘭酒，啤酒，清涼酒精飲料，果實酒，甜酒等)，嗜好飲料(綠茶，紅茶，烏龍茶，咖啡，清涼飲料，乳酸飲料等)，調味料(醬油，黑醋，醋，料理酒等)，罐頭，瓶裝食品，袋裝食品(牛飯，釜飯，紅豆飯，咖哩飯其他經調烹之食品)，半乾或濃縮食品(肝醬，其他塗抹果醬，蕎麥，烏龍麵湯，濃縮湯類)，乾燥食品(即食麵，即含味噌湯，即含咖哩飯，即溶咖啡，粉末果汁，粉末高湯，調好食品，調好飲料，即食湯等)，冷凍食品(壽喜燒，蒸蛋，鰻魚烤片，漢堡，燒賣，餃子，各種冰棒，水果百匯等)，固形食品，液體食品(高湯等)，香辛料類等農產，材料加工品，畜產加工品，水產加工品等。

本發明之食品或飲料，只要含有，添加及/或稀釋上述有效成分單項或複數項，且其含有量足於顯現NGF產生增強作用，其形狀並無限制，亦涵蓋錠狀，顆粒狀，膠囊狀

等可用口服法攝取之形狀物。

此外，本發明之飲料亦可與本發明之有效成分及傘形科以外之植物，如蔬菜，水果等之榨汁液混合，或與傘形科植物同步榨汁製作健康飲料。例如用水稀釋明日葉榨汁液或與紅蘿蔔，小松油菜，蕪菁，青江菜，蕃茄，橘子，檸檬，葡萄柚，奇異果，菠菜，蘿蔔，白菜，甘藍，沙拉菜，萵苣，韭菜，黃秋葵，甜椒，胡瓜，菜豆，毛豆，豌豆，玉米，大蒜，ルッコラ、枇杷，夏柑，甜夏柑等之榨汁液混合製成NGF產生增強用健康飲料。此外，亦可將本發明之有效成分與牛奶，豆乳等混合製得NGF產生增強用健康飲料。

本發明之食品或飲料中之上述有效成分含量並無特別限定，可從其官能與活性呈現之觀點適宜選擇，例如食品中含量宜在0.00001重量%以上，以0.0001~100重量%更佳，再以0.0006~90重量%更適宜。而飲料中含量則宜在0.00001重量%以上，以0.0001~100重量%更佳，再以0.0006~90重量%更適宜。一般而言，本發明之食品或飲料中之有效成分含量，以取自蛇麻草之蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽計算時，宜在0.05重量%以上，而以0.1重量%以上更佳。而取自明日葉之上述多酚類及/或其藥理上容許之鹽之量計算時，宜在0.00001重量%以上，以0.0001重量%以上更佳。此外，本發明之食品或飲料之攝取量，宜調整為成人每日攝取量含有效成分為0.001 mg~100 g/kg，以0.01 mg~10 g/kg更佳。若使用蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽做有效成分

時，成人每日攝取量宜調整為含該有效成分 0.01~1000 mg/kg，以 0.1~100 mg/kg 特別適宜。本發明可藉由先前之一般食品或飲料之使用形態，便可提供含高單位蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽之食品或飲料，其攝取量可使成人每日攝取 0.1 mg/kg 以上之蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽。再者，吾使用明日葉粉碎物及/或萃取物時，成人每日有效成分攝取量宜為 0.01~100 g/kg，以 0.1~10 g/kg 更佳。根據本發明亦可提供依照先前之一般性食品或飲料之使用形態下，便可攝取取自明日葉之上述成分及/或其藥理性可容許鹽之食品或飲料，其成人每日攝取量可達 0.1 g/kg 以上高單位之取自明日葉之上述成分及/或其藥理上容許之鹽者。

此外，本發明亦提供一種生物用飼料，其係含有，添加及/或稀釋上述有效成分而具有 NGF 產生增強作用者。另一種本發明形態是，提供一種生物飼育方法，其特徵為將上述有效成分給與生物者。而本發明之另一種形態係提供生物飼育用劑，其特徵為含有上述有效成分者。

此發明中，生物係指飼養動物，寵物等，飼養動物之例涵蓋家畜，實驗動物，家禽，魚類，甲殼類或貝類，飼料之例有健康狀態之維持及/或改善用飼料。生物飼育用劑則有浸漬用劑，飼料添加劑及飲料添加劑。

根據如上發明，對適用本發明之生物，均由於本發明使用之上述成分之 NGF 增強作用，可期待與使用上述治療劑或預防劑相同之效果。換言之，本發明之飼料具有治療或

預防生物之需要 NGF 產生增強作用之疾病之效果。此外，本發明之飼料對上述生物之學習、記憶能力之改善或提昇亦有效。因此，本發明亦提供一種學習、記憶能力改善或提昇用飼料。

本發明使用之上述有效成分，通常，對生物體重每一公斤、每日給藥 0.001 mg~100 g，若給 0.01 mg~10 g 更佳。此外，本發明之飼料若以蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分給藥時，其對生物體重每一 kg，每日給有效成分 0.01~1000 mg 為宜，尤以 0.1~100 mg 更佳。根據本發明，依先前之一般飼料使用形態，則可提供一種使對象生物體重每 1 kg 每日攝取 0.1 mg/kg 以上之蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之含高單位蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽之飼料。若以明日葉粉碎物及/或萃取物為有效成分時，可給與對象生物體重每 1 kg 每日 0.01~100 g/kg 之有效成分，尤以 0.1~10 g/kg 更佳。根據本發明，依先前之一般飼料使用形態，則可提供一種使對象生物體重每 1 kg 每日攝取 0.1 g/kg 以上之高單位取自明日葉之上述成分及/或其藥理上容許之鹽之含高單位取自明日葉之上述成分及/或其藥理上容許之鹽之飼料。

給與方法，例如可將原料中添加本發明有效成分之本發明飼料之人造調配飼料，或將人造調配飼料粉末原料與本發明之有效成分混合製得之生物飼養用劑添加於其他原料製成飼料而使用該飼料餵飼。至於上述有效成分在飼料中之含量，並無特別限制，可視目的而適宜設定，通常以

0.001~90重量%含量為宜。通常，本發明飼料之有效成分含量，取自蛇麻草之蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽含量以0.05重量%以上為宜，以0.1重量%以上更佳。而取自明日葉之上述多酚類及/或其藥理學上容許之鹽之含量則以0.00001重量%以上為宜，以0.0001重量%以上更佳。

人造調配飼料之例是，以魚粉，乾酪素，烏賊粉等動物性原料，大豆粕，小麥粉，澱粉等植物性原料，飼料用酵母等微生物原料，鱈魚肝油，烏賊肝油等動物性油脂，大豆油，菜籽油等植物性油脂，維生素類，礦物質類，胺基酸及抗氧化劑為原料之人造調配飼料及魚類用飼料炸魚醬。

本發明飼料之製造方法並無特別限制，配方亦可準用一般飼料配方，只要製成之飼料中含有具有NGF產生增強作用之本發明上述有效成分即可。

此外，亦可將具有NGF產生增強作用之本發明上述有效成分直接添加於游泳池、水槽、保持槽或飼養領域之水或海水，而將對象生物浸漬於此之方法給藥。此浸漬方法，在對象生物之飼料攝取量降低時特別有效。具有NGF產生增加作用之本發明有效成分在水中或海水中濃度並無特別限制，只需視目的而使用則可，但以0.00001~20重量%為宜。

另一給藥方法是，將含具有NGF產生增強作用之本發明上述有效成分之飲料供做對象生物飼養用飲料，該飲料中之具有NGF產生增強作用之本發明有效成分之濃度，並無

限制，只需視目的而使用則可，但以0.0001~90重量%為適宜。含NGF產生增強作用之本發明上述有效成分之生物飼養用劑。如浸漬用劑，飼料添加劑，飲料添加劑等可依據習知配方及製造法製造。至於該生物飼養用劑之有效成分含量，只要能達成本發明所期望之效果，並無特別限制。

可適用本發明之生物並無限制，例如馬、牛、豬、羊、山羊、駱駝、駱馬等家畜，小白鼠、白鼠、豚鼠、兔等實驗動物，雞、鴨、火雞、鴿鳥等家禽，鯛、石斑魚、比目魚、鰈魚、鰱魚、鰱幼魚、ヒラマサ、鯖魚、條紋鯨、香魚、鮭、鱒類、虎河豚、鰻魚、泥鰍、鯰等魚類，大蝦、斑蝦、草蝦、蟳等甲殼類，鮑魚、扇貝、蚶等貝類及狗、貓等寵物動物等各種陸上、水中動物。

飼食含具有NGF產生增強作用之本發明之上述有效成分之飼料，或將對象生物浸漬於含具有NGF產生增強作用之本發明之上述有效成分之液體，便可將家畜、實驗動物、家禽、魚類、甲殼類、貝類及寵物動物之健康狀況保持於良好狀態或改善。同時可改善或提昇對象生物之學習、記憶能力。

此外，本發明之另一形態係提供本發明之上述有效成分使用於需要NGF產生增強之疾病之治療劑或預防劑，NGF產生增強劑，或增強NGF產生用之食品、飲料或飼料之製造。此種使用形態涵蓋製造本發明之上述治療劑或預防劑，NGF產生增強劑或NGF產生增強用食品、飲料或飼料時使用上述有效成分之各種形態。例如，使用上述有效成

分製造需要增強NGF產生之疾病之治療劑或預防劑或NGF產生增強劑時，可用於如上述之錠劑、顆粒劑、散劑、粉末劑、膠囊劑等固形劑，一般液劑，懸浮劑，乳劑等液劑或臨用添加適當載體製成液狀之乾燥品之製造。

此外，本發明之另一形態係提供將本發明之上述有效成分給藥於動物而增強NGF產生之方法，該方法係對可能需要增強NGF產生，或有此必要之動物投與上述有效成分，以上述NGF產生增強劑形態給藥之方式實施，而藉由此種給藥法則可增強NGF產生。有效成分之給藥方法及給藥量，可準用上述NGF產生增強劑之方式。NGF產生增強方法，可用本發明之治療劑或預防劑，食品，飲料或飼料。至於「動物」係涵蓋哺乳動物人，狗，貓，牛，豬及馬等，尤以對人合適使用。此種NGF產生增強方式，對需要增強NGF產生之疾病之治療或預防時之NGF產生增強及生物之學習、記憶能力之改善或提昇有助益。同時，該增強方法對與NGF相關之疾病之藥物之篩選也有用，該增強方法對關於NGF或神經細胞之物理變化之功能研究亦有助益。

本發明使用之上述有效成分，在投藥其呈現作用之有效量時，並不呈現毒性。例如，以蛇麻草粉碎物，蛇麻草萃取物，蛇麻醇，明日葉粉碎物，明日葉萃取物中之任一種，依1 g/kg之量投與白鼠單次並未見副作用，亦無死亡例。

實施例

茲以實施例更詳細說明本發明，但本發明並未限定於此實施例，至於實施例中之%，除有特別說明外，均為重量

%之意。

實施例 1

(1) 乾燥蛇麻草(捷克產蛇麻草 CSA, 購自三菱商事公司) 50 kg, 加乙醇 500 公升, 在室溫攪拌 2 小時後, 過濾, 得蛇麻草萃取物。此蛇麻草萃取物經減壓濃縮後得濃縮物 30 公升。

(2) 對上述濃縮物實施己烷與 85% 乙醇水溶液之液-液分配處理。取 85% 乙醇水溶液層, 減壓濃縮後得濃縮物 3.5 公升。將濃縮物溶解於等量氯仿: 己烷 (5: 2) 混合溶劑, 使用矽膠系柱管(富士 Silicia 化學公司製: BW-300SP, 樹脂量 7.0 公升) 實施層析法。將矽膠吸附物以 10 公升之己烷: 氯仿 (1: 1) 洗滌後, 以 12 公升氯仿: 乙酸乙酯 (8: 2) 溶出。溶出液經減壓濃縮後得濃縮液 700 mL, 對此用己烷、乙酸乙酯反覆實施再結晶 3 次, 得蛇麻醇 37.5 g。

實施例 2

將明日葉根 10 kg 洗淨後切成厚 3 mm 之小片。然後浸於 95°C 熱水 200 公升 45 秒, 做加熱殺菌。將此明日葉切片置於 -35°C 快速冷凍處理 2~3 小時, 然後在 0.5 氣壓下真空乾燥 24 小時, 該明日葉切片 2 kg 則用粉碎機粉碎至 120 目以上, 得明日葉粉碎物 2 kg。

實施例 3

(1) 由日本 SLC 公司購進小白鼠 (ddY 系雄性 7 週齡) 及鼠 (SD 系雄性 7 週齡), 投與實施例 1 之蛇麻醇實施急性毒性試驗。檢品蛇麻醇係懸浮於蒸餾水, 稀釋後以口服法或腹腔

內注射法投與10，100及1000 mg/kg體重。各群3例。觀察到投與後48小時結果，各群均未發現死亡例。

(2) 由日本SLC公司購進雄性SD鼠，預備飼養後7週齡開始用於實驗，將實施例1之蛇麻醇懸浮於蒸餾水分別以3 mg及10 mg強制口服給藥。另以1 mg、3 mg及10 mg量分別注射於腹腔內。對照群則僅用蒸餾水，同樣投與，各群均為4隻，連續每日投與一次，強制口服群係於投藥後第5日摘出顎下腺及腦，而腹腔內注射群係於第3日投藥完成4小時後摘出坐骨神經及腓腹肌。摘出之組織經均質機打碎後離心分離，依酶免疫測定法(Enzyme Immuno Assay)(Roche公司製)測定其上澄液之NGF含量。

結果如表1~4。表中數字表示4例平均值±標準誤差。而*則表示Student之t檢定，對對照群以5%危險率，***則表示同樣0.1%以下危險率具有意差之意。

表 1

鼠顎下腺中NGF含量 (mg/g組織)	
蛇麻醇10 mg/kg口服群	13.39±0.65***
蛇麻醇3 mg/kg口服群	8.88±0.98***
對照群	0.11±0.01

平均值±標準誤差

表 2

鼠腦中 NGF 含量 (pg/g 組織)	
蛇麻醇 10 mg/kg 口服群	524.9 ± 200.7
蛇麻醇 3 mg/kg 口服群	508.2 ± 95.1
對照群	401.3 ± 158.5
平均值 ± 標準誤差	

表 3

鼠坐骨神經中 NGF 含量 (pg/g 組織)	
蛇麻醇 10 mg/kg 腹腔內注射群	445.7 ± 59.1
蛇麻醇 3 mg/kg 腹腔內注射群	351.6 ± 26.8
蛇麻醇 1 mg/kg 腹腔內注射群	386.4 ± 30.1*
對照群	302.9 ± 7.5
平均值 ± 標準誤差	

表 4

鼠腓腹肌中 NGF 含量 (pg/g 組織)	
蛇麻醇 10 mg/kg 腹腔內注射群	56.8 ± 3.3
蛇麻醇 3 mg/kg 腹腔內注射群	53.9 ± 4.0
蛇麻醇 1 mg/kg 腹腔內注射群	48.0 ± 3.4
對照群	45.7 ± 5.4
平均值 ± 標準誤差	

由表可知，蛇麻醇投藥群各組織中之 NGF 含量均就對照

群增加，而蛇麻醇之作用則在顎下腺特別明確。據報告，顎下腺是身體內之NGF產生組織之一，因此，此現象似乎因投藥之蛇麻醇在體內促進NGF之產生而導致含量增加之結果。此外，腦中及末梢神經及坐骨神經之支配肌、腓腹肌中亦增加NGF含量，由此表示，蛇麻醇在中樞神經系及末梢神經系亦有增強NGF產生之作用。此外，由腹腔內投藥已得到如上效果可推論，靜脈內注射亦將可期待同樣效果。

實施例 4

由日本SLC公司購進雄性SD鼠，預備飼養自7週齡起用於實驗，將實施例2之明日葉粉末，以1%比率混合於粉末飼料，讓其自由攝取，對照組則只給粉末飼料。各群均用4隻，於開始投與後第5天摘出腓腹肌，以均質機均化後離心分離，依酶免疫測定法(Roch公司製)測定上澄液之NGF含量。

結果如表5，表中數字表示4例平均值±標準誤差，*則表示依Student之t檢定時對對照群以危險率5%以下具有意義之意。

表 5

鼠腓腹肌中NGF含量 (pg/g組織)	
1%明日葉投與群	83.2±3.2*
對照群	71.2±3.1
平均值±標準誤差	

明日葉投與群之腓腹肌中 NGF 含量高於對照群，由於腓腹肌係末梢神經支配肌肉，此結果表示明日葉具有增強末梢神經系之 NGF 產生之作用，另依粉末飼料攝取量計算有效投與量結果，明日葉粉末之有效投與量為 0.75 g/kg/day。

實施例 5

由日本 SLC 公司購進雄性 SD 鼠，預備飼養後自 6 週齡起用於實驗，先對實驗動物腹腔內注射每公斤體重 60 mg 之鏈脲霉素 (Nakaraitechs 公司製) 引起糖尿病後第 5 天依血糖值分群，開始投藥檢品。將實施例 2 之明日葉粉碎物以 1% 比率混合於粉末飼料，讓鼠自由攝取。糖尿病對照群則只給粉末飼料。另以不注射鏈脲霉素之群為對照組只給粉末飼料。各群分別用 4~6 隻連續給與，自開始給藥第 4 週摘出坐骨神經。摘出組織經均質機均質化後離心分離，以酶免疫測定法 (Roche 公司製) 測定上澄液中之 NGF 含量。結果如表 6 中。表中數字表示 4~6 例之平均值±標準誤差。

表 6

鼠坐骨神經中之 NGF 含量 (pg/g 組織)	
糖尿病對照組	496.9 ± 41.4
1% 明日葉投與群	627.8 ± 51.5
對照群	839.5 ± 135.6

平均值±標準誤差

相較於對照群，由於糖尿病對照群因高血糖持續存在而致末梢神經引起障礙，坐骨神經中之 NGF 含量減少，但明日葉投與群之神經中 NGF 含量則高於糖尿病對照群。由此

可推論，投與明日葉粉碎物結果，末梢神經系之NGF產生被增強，結果減輕糖尿病性末梢神經障礙。而依粉末飼料之攝取量計算有效投與與量結果，明日葉粉碎物之有效投與量為1.6 g/kg/day。

實施例 6

由日本SLC公司購進雄性Wistar鼠，預備飼養後自7週齡開始用於實驗，先對鼠腦內注射イボテノ酸，引起學習障礙。各群使用9隻動物，於注射イボテノ酸一週後開始投與檢品。將實施例1之蛇麻醇懸浮於蒸餾水。以體每公斤強制口服10 mg，對照群則只投與蒸餾水，一日投與一次，連續投與後第7天實施水迷路試驗，評估認識空間及方向之能力。

水迷路試驗方法如下，在大型水槽放約22℃之水，在水面下2 cm處設置平台，將鼠放進水中，鼠為逃離水而到處游泳終於發現平台而避於平台上。記錄自放進水中到逃至平台所需時間，逃上平台後則令其從平台上觀察周邊環境。實施此迷路試行後第二天，再實施第二次迷路試行，結果如表7。

表 7

投與群	時間(秒)	
	第1次	第2次
對照組	133.7±17.5	133.4±10.0
蛇麻醇投與群	140.7±14.7	71.3±10.8

平均值±標準誤差

依一定條件反覆試行後，鼠便將平台與周邊環境位置聯

接而記錄，由表7可知，投與蛇麻醇之群之逃避時間已縮短。亦則蛇麻醇投與群由於對腦障礙之保護作用，其認識空間及方向之能力已提昇。

實施例 7

依表8之配方，使用打錠機，以打錠壓力 3000 kg/cm^2 ，依常法製造含明日葉之葉及根為主之粉碎物有效成分之錠劑（每錠 200 mg）。

表 8 配方（每錠含量）

明日葉葉粉末	(mg)	50
明日葉根粉末	(mg)	35
結晶纖維素	(mg)	76
澱粉	(mg)	34
蔗糖脂酸酯	(mg)	4
碳酸鈣	(mg)	1
合計		200

實施例 8

依表9之配方，使用打錠機，以打錠壓力 3000 kg/cm^2 ，依常法製造含蛇麻草花為主之粉碎物有效成分之錠劑（每錠 200 mg）。

表 9 配方（每錠含量）

蛇麻草粉末	(mg)	170
結晶纖維素	(mg)	18
澱粉	(mg)	2
蔗糖脂酸酯	(mg)	10
合計		200

實施例 9

依表 10 之配方，用打錠機，以打錠壓力 3000 kg/cm^2 ，依常法製造含明日葉之葉及根為主之粉碎物有效成分之三角錠劑（每錠 200 mg ）。打錠品因明日葉葉之香味與根之香味均衡配合，形成高尚香味。

表 10 配方（每錠含量）

明日葉葉粉末	(mg)	33
明日葉根粉末	(mg)	22
結晶纖維素	(mg)	55
還原麥芽糖	(mg)	51
澱粉	(mg)	34
蔗糖脂酸酯	(mg)	4
碳酸鈣	(mg)	1
合計		200

實施例 10

依表 11 之配方，使用打錠機，以打錠壓力 3000 kg/cm^2 ，依常法製造含以蛇麻草粉碎物為主之有效成分之三角錠劑（每錠 200 mg ）。打錠品具蛇麻草之苦味與薄荷香料之清涼香味，成為清爽香味錠劑。

表 11 配方(每錠含量)

蛇麻草粉末	(mg)	120
結晶纖維素	(mg)	10
砂糖	(mg)	45
還原麥芽糖	(mg)	10
澱粉	(mg)	1
香料(薄荷)	(mg)	4
蔗糖脂酸酯	(mg)	10
合計		200

產業上之利用領域

本發明可提供對需要神經成長因子產生增強之疾病有效之口服用或靜脈內注射用醫藥品，其係以取自蛇麻草及/或明日葉之粉碎物及/或萃取物，或蛇麻醇及/或其藥理上容許之鹽為有效成分者。該醫藥品做為癡呆症或神經障礙等需要增強神經成長因子之產生之疾病之治療劑或預防劑有效。

本發明亦可提供含上述有效成分之神經成長因子產生增強劑，神經成長因子產生增強用食品、飲料或飼料，經常攝取該食品或飲料，可改善神經成長因子產生增強之疾病之症狀，而該飼料則由於其神經成長因子產生增強作用，對維持身體恒常性有用。

此外，本發明之醫藥品對生物個體之學習、記憶能力之提昇或改善均有效。

肆、中文發明摘要

本發明之目的係提供一種口服用或靜脈內注射用醫藥品，其係含有由蛇麻草及/或明日葉取得之粉碎物及/或萃取物，或蛇麻醇(Xanthohmol)及/或其藥理上可容許之鹽為有效成分，且對需要加強神經成長因子之產生之疾病有效者，該醫藥亦可有效作為癡呆症或神經障礙等需要加強神經成長因子之產生之疾病之治療劑或預防劑。

本發明亦提供一種含有上述有效成分之神經成長因子產生增強劑、神經成長因子產生增強用食品、飲料或飼料。該食品或飲料，若做為日常飲食品攝取，則可改善需要加強神經成長因子之疾病之症狀。該飼料則藉由其神經成長因子產生增強作用，對保持身體正常性有助益。

再者，上述本發明之醫藥品，對提昇或改善生物個體之學習及記憶能力亦有助益。

伍、日文發明摘要

本發明により、ホップ及び／又はアシタバから得られる粉碎物及び／又は抽出物、もしくはキサントフモール及び／又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する神経成長因子産生増強を必要とする疾患に有効な経口投与用又は静脈内投与用医薬が提供される。該医薬は痴呆症又は神経障害等の神経成長因子産生増強を必要とする疾患の治療剤又は予防剤として有用である。

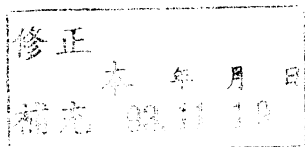
また、本發明により、上記有効成分を含有する神経成長因子産生増強剤、神経成長因子産生増強用食品、飲料又は飼料が提供される。該食品又は飲料を日常の飲食品として摂取することにより、神経成長因子産生増強を要する疾患の症状改善等が可能となる。また、該飼料はその神経成長因子産生増強作用により、生体の恒常性の維持に有用である。

さらに、これらの本發明の医薬等は、生物個体の学習・記憶能力の向上又は改善に有効である。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I239245

發明專利說明書

中文說明書替換頁(93年11月)

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 91115551 ※IPC分類：

※申請日期： 91.7.12

壹、發明名稱

(中文) 用於治療或預防上需要神經成長因子產生增強之疾病之口服用或靜脈內注射用醫藥組合物

(日文) 治療又は予防に神経成長因子產生增強を必要とする疾患の経口投与用又は静脈内投与用医薬組成物

貳、發明人(共 6 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 西山 英治

(英文) EIJI NISHIYAMA

住居所地址：(中文) 日本國滋賀縣守山市水保町1411-7

(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 日商寶生物股份有限公司

(英文) TAKARA BIO INC.

住居所或營業所地址：(中文) 日本國滋賀縣大津市瀬田三丁目4番1號

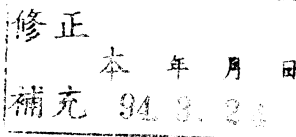
(英文)

國籍：(中文) 日本

(英文) JAPAN

代表人：(中文) 加藤 郁之進

(英文) IKUNOSHIN KATO



拾、申請專利範圍

1. 一種口服用或靜脈內注射用醫藥組合物，其係用於治療或預防上需要神經成長因子產生增強之疾病，其含有以取自明日葉(*Angelica keiskei* Koidz.)之粉碎物及/或萃取物為有效成分。
2. 一種口服用或靜脈內注射用醫藥組合物，其係用於治療或預防上需要神經成長因子產生增強之疾病，且含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分。
3. 根據申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(*Humulus lupulus* L.)之粉碎物及/或萃取物。
4. 一種口服用或靜脈內注射用神經成長因子產生增強組合物，其特徵為含有取自明日葉(*Angelica keiskei* Koidz.)之粉碎物及/或萃取物為有效成分。
5. 一種神經成長因子產生增強組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分。
6. 根據申請專利範圍第5項之神經成長因子產生增強用組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(*Humulus lupulus* L.)之粉碎物及/或萃取物。
7. 一種神經成長因子產生增強用食品組合物，其係含有取自明日葉(*Angelica keiskei* Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
8. 一種神經成長因子產生增強用食品組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。

9. 根據申請專利範圍第8項之食品組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。
10. 一種神經成長因子產生增強用飲料組合物，其係含有取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
11. 一種神經成長因子產生增強用飲料組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。
12. 根據申請專利範圍第11項之飲料組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。
13. 一種神經成長因子產生增強用飼料組合物，其係含有取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
14. 一種神經成長因子產生增強用飼料組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。
15. 根據申請專利範圍第14項之飼料組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。
16. 一種學習、記憶能力提昇或改善組合物，其係含有以取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物為有效成分。
17. 一種提昇或改善學習、記憶能力之組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽為有效成分。
18. 根據申請專利範圍第17項之提昇或改善學習、記憶能

力之組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。

19. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用食品組合物，其特徵為含有取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
20. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用食品組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。
21. 根據申請專利範圍第20項之食品組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。
22. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用飲料組合物，其係含有取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
23. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用飲料組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。
24. 根據申請專利範圍第23項之飲料組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。
25. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用飼料組合物，其係含有取自明日葉(Angelica keiskei Koidz.)之粉碎物及/或萃取物。
26. 一種學習、記憶能力提昇用或改善用飼料組合物，其係含有蛇麻醇及/或其藥理學上容許之鹽。
27. 根據申請專利範圍第26項之飼料組合物，其中該蛇麻醇(Xanthohumol)係取自蛇麻草(Humulus lupulus L.)之粉碎物及/或萃取物。