(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號： 200918059
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 5 月 1 日

(21)申請案號：097137428　(22)申請日： 中華民國97(2008)年9月30日
(51)Int. Cl.： *A61K31/47 (2006.01)*　*A61K31/445 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)
(30)優先權主張： 2007/10/03　日本　2007-259682

(71)申請人： 興和股份有限公司 KOWA COMPANY, LTD.
日本
(72)發明人： 佐藤文泰 SATO, FUMIYASU；吉中康展 YOSHINAKA, YASUNOBU；青木太郎 AOKI, TARO
(72)代理人： 洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 11 項　圖式數： 2　共 27 頁

(54)名稱

神經細胞死亡抑制劑

NERVE CELL DEATH INHIBITING AGENT

(57)摘要

本發明提供一種展現優異神經細胞死亡抑制作用之藥劑。本發明係關於由匹伐他汀(pivastatin)類與多奈哌齊(donepezil)或其鹽組合而成之神經細胞死亡抑制劑。

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號： 200918059
(43)公開日： 中華民國98(2009) 年 5 月 1 日

(21)申請案號：097137428　(22)申請日： 中華民國97(2008)年9月30日
(51)Int. Cl.： *A61K31/47 (2006.01)*　*A61K31/445 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)
(30)優先權主張： 2007/10/03　日本　2007-259682

(71)申請人： 興和股份有限公司 KOWA COMPANY, LTD.
日本
(72)發明人： 佐藤文泰 SATO, FUMIYASU；吉中康展 YOSHINAKA, YASUNOBU；青木太郎 AOKI, TARO
(72)代理人： 洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無　申請專利範圍項數： 11 項　圖式數： 2　共 27 頁

(54)名稱

神經細胞死亡抑制劑

NERVE CELL DEATH INHIBITING AGENT

(57)摘要

本發明提供一種展現優異神經細胞死亡抑制作用之藥劑。本發明係關於由匹伐他汀(pivastatin)類與多奈哌齊(donepezil)或其鹽組合而成之神經細胞死亡抑制劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於細胞死亡抑制劑，詳細而言，係關於具有神經細胞死亡抑制作用之腦神經保護劑。更詳細而言，本發明係關於具有神經細胞死亡抑制作用之下列藥劑：以血管性認知症或阿茲海默型認知症為代表之變質性認知症等認知症性疾病之進行抑制劑、以血管性認知症或阿茲海默型認知症為代表之變質性認知症等認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發作預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑。

【先前技術】

伴隨著人口動態的高齡化，認知機能降低狀態，即認知症性疾病患者之增加成為社會問題。認知症性疾病被定義為「基於腦血管疾病、阿茲海默症或其他原因之腦器質性(organic)變化，而達到使日常生活產生障礙之程度且記憶機能及其他認知機能降低的狀態」。

認知症(dementia)，依其原因雖可分為血管性認知症及變質性認知症二大類，但任一者結果均可見到神經細胞脫落。在不知其有效恢復方法之現狀下，以抑制病態的進行為第一目標。

就已知為變質性認知症之一的阿茲海默型認知症而言，推定全世界的患者數目為約 1800 萬人，預料今後將進一步增加，故而期待預防法及治療法的開發。就阿茲海默型認知症的病理學特徵而言，可列舉腦組織的萎縮、大腦

皮質的老人斑出現;已明白老人斑係β類澱粉(βamyloid)沉著所致。

就阿茲海默型認知症之治療法而言，已知依據膽鹼激導性假說(cholinergic hypothesis)(非專利文獻 1)之新藥、依據類澱粉(澱粉樣蛋白)連鎖反應假說(amyloid cascade hypothesis)(非專利文獻 2)之新藥的開發。

其中所謂膽鹼激導性假說，係依據阿茲海默型認知症患者之大腦皮質中乙醯膽鹼合成酵素活性特異性地減少的事實，而考量藉由某種方法補充乙醯膽鹼量來治療的方案。就依據該假說的治療藥而言，創製出具有乙醯膽鹼酯酶(為乙醯膽鹼分解酵素)阻害作用的鹽酸多奈哌齊(donepezil HCL)，其具有一定的效果。但是，依據膽鹼激導性假說之藥劑，由於主要針對神經迴路之補強，因此對於與病態進行同時出現的神經細胞脫落，其有效性有限。

另一方面，所謂類澱粉連鎖反應假說，係依據β類澱粉之凝集・沉著帶來神經原纖維之變化，最終引起神經細胞死亡，而考量藉由防止β類澱粉之沉著來治療的方案。就依據該假說的治療藥而言，雖期待γ分泌酶(γ-secretase)之阻害劑、疫苗等之開發，但有副作用之問題，至今尚未上市(非專利文獻 3)。

關於其他治療途徑，曾提出「在服用高脂血症治療劑之 HMG-CoA 還原酵素阻害劑(以下有時稱為斯達汀(statin)類)之患者中，阿茲海默型認知症之罹患率低」的疫病學數據(非專利文獻 4)；及依據「斯達汀類可使β類澱粉之生

成降低」的發現，而報告斯達汀類有作為阿茲海默型認知症之治療藥的可能性(專利文獻 1 至 8)。亦曾報告斯達汀類具有阻害γ分泌酶之活性複合體形成的作用(專利文獻 9)。

上述藥劑對於神經細胞死亡的作用，有以下報告。亦即，已知鹽酸多奈哌齊(donepezil HCL)具有針對β類澱粉或麩胺酸之神經毒性之保護作用(非專利文獻 5 及 6)，以及在缺血模型中之神經細胞保護作用(非專利文獻 7)。但是，此等任一者皆為體外之結果，而且由於顯示神經保護作用之濃度亦比顯示乙醯膽鹼酯酶阻害作用之濃度的用量高，在被投藥的患者中是否發揮神經保護作用並不明確。

再者，在斯達汀類之情況，已知「於施行過渡性腦缺血之動物模型中抑制腦梗塞尺寸增加」的報告(非專利文獻 8)，及經由抑制超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)減少之作用而發揮神經細胞保護作用(非專利文獻 9)。

亦已知將鹽酸多奈哌齊等乙醯膽鹼酯酶阻害劑與斯達汀類組合而應用於阿茲海默型認知症之報告(專利文獻 10)。但是在該文獻中不存在具體的數據，亦未明確具體指明何種藥物組合最適合。此外，雖已知為乙醯膽鹼酯酶阻害劑之格蘭他敏(Galantamine)與斯達汀類併用的臨床成效，不過與單獨治療相比，該併用治療的情況被指摘副作用的危險性增加(專利文獻 11)。再者，無「鹽酸多奈哌齊對於過渡性腦缺血具有神經保護作用」的報告。

如至此所述者，對於以阿茲海默型認知症為主的認知

症性疾病而言，尚不存在具有令人滿意地、有效的神經細胞死亡抑制作用之藥劑；此種藥劑的提供仍為眾所期望。再者，具有有效的神經細胞死亡抑制作用的藥劑，除對於認知症性疾病有用之外，亦可作為腦梗塞再發作的預防劑，進而作為腦梗塞之預防及/或治療劑。

[專利文獻 1]國際公開第 02/062824 號公報

[專利文獻 2]國際公開第 01/096311 號公報

[專利文獻 3]國際公開第 01/032161 號公報

[專利文獻 4]國際公開第 00/028981 號公報

[專利文獻 5]國際公開第 99/048488 號公報

[專利文獻 6]美國專利第 6472421 號

[專利文獻 7]美國專利第 6440387 號

[專利文獻 8]美國專利第 6080778 號

[專利文獻 9]國際公開第 2005/063294 號公報

[專利文獻 10]國際公開第 2005/099823 號公報

[專利文獻 11]國際公開第 03/082298 號公報

[非專利文獻 1]Science, 219:1184-1190, 1983

[非專利文獻 2]Science, 256: 184-185, 1992

[非專利文獻 3]Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98：9312-9317, 2001

[非專利文獻 4]Arch. Neurol., 57: 1439-1443, 2000

[非專利文獻 5]Neuroreport, 9: 1519-1522, 1998

[非專利文獻 6]J. Pharmacol. Exp. Ther., 306：772-777, 2003

[非專利文獻 7]Eur. J. Pharmacol., 472:57-63, 2003

[非專利文獻 8]Brain Research, 1037:52-58, 2005

[非專利文獻 9]Therapeutic Research, 26:1277-1286, 2005

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

本發明以提供展現優異神經細胞死亡抑制作用的藥劑為目的。

[解決課題的手段]

本發明者，鑑於此等實情，深入檢討的結果驚人地發現在併用匹伐他汀鈣等匹伐他汀(pitavastatin)類與多奈哌齊(donepezil)或其鹽之情況，可以得到對該組合特異且顯著的神經細胞死亡抑制作用，於是完成本發明。至目前為止，有關組合匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之實例中，並無報告神經細胞死亡抑制作用發揮至何種程度的實例。

亦即，本發明提供：

(1)一種神經細胞死亡抑制劑，係由匹伐他汀類、與多奈哌齊或其鹽組合而成；

(2)(1)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，匹伐他汀類為匹伐他汀鈣；

(3)(1)或(2)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，多奈哌齊之鹽為鹽酸多奈哌齊；

(4)(1)至(3)之任一項記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，將含有匹伐他汀類之製劑與含有多奈哌齊或其鹽之製

劑加以組合而投與者；

(5)(1)至(4)之任一項記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為腦神經保護劑；

(6)(1)至(4)之任一項記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為認知症性疾病之預防及/或治療劑；

(7)(6)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，認知症性疾病之預防及/或治療劑為認知症性疾病之進行抑制劑；

(8)(6)或(7)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，認知症性疾病為血管性認知症或變質性認知症；

(9)(8)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，變質性認知症為阿茲海默型認知症；

(10)(1)至(4)之任一項記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為腦梗塞之預防及/或治療劑；

(11)(10)記載之神經細胞死亡抑制劑，其中，腦梗塞之預防及/或治療劑為腦梗塞之再發作預防劑；

(12)一種醫藥組成物，其含有匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，以及製藥上容許之載劑；

(13)上述(12)記載之醫藥組成物，其中，匹伐他汀類為匹伐他汀鈣；

(14)上述(12)或(13)記載之醫藥組成物，其中，多奈哌齊之鹽為鹽酸多奈哌齊；

(15)上述(12)至(14)之任一項記載之醫藥組成物，其中，將含有匹伐他汀類之製劑與含有多奈哌齊或其鹽之製

劑加以組合而投與者；

(16)上述(12)至(15)之任一項記載之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物係用於抑制神經細胞死亡者；

(17)上述(12)至(16)之任一項記載之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物係用於保護腦神經者；

(18)上述(12)至(17)之任一項記載之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物係用於認知症性疾病之預防及/或治療；

(19)上述(18)記載之醫藥組成物，其中，認知症性疾病之預防及/或治療係抑制認知症性疾病之進行者；

(20)上述(18)或(19)記載之醫藥組成物，其中，認知症性疾病為血管性認知症或變質性認知症；

(21)上述(20)記載之醫藥組成物，其中，變質性認知症為阿茲海默型認知症；

(22)上述(12)至(15)之任一項記載之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物係用於腦梗塞之預防及/或治療者；

(23)上述(22)記載之醫藥組成物，其中，腦梗塞之預防及/或治療係用於預防腦梗塞再發作；

(24)一種抑制患者之神經細胞死亡之方法，其包含將含有匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，以及製藥上容許之載劑的醫藥組成物，以足以抑制神經細胞死亡之有效量投與至患者；

(25)一種保護患者之腦神經之方法，其包含將含有匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，以及製藥上容許之載劑的醫藥組成物，以足以保護腦神經之有效量投與至患者；

(26)上述(24)或(25)記載之方法，其中，匹伐他汀類為匹伐他汀鈣；

(27)上述(24)至(26)之任一項記載之方法，其中，多奈哌齊之鹽為鹽酸多奈哌齊；

(28)上述(24)至(27)之任一項記載之方法，其中，將含有匹伐他汀類之製劑與含有多奈哌齊或其鹽之製劑加以組合而投與者；

(29)上述(24)至(28)之任一項記載之方法，其中，抑制神經細胞死亡或腦神經之保護係用於認知症性疾病之預防及/或治療者；

(30)上述(29)記載之方法，其中，認知症性疾病之預防及/或治療係抑制認知症性疾病之進行；

(31)上述(29)或(31)記載之方法，其中，認知症性疾病為血管性認知症或變質性認知症；

(32)上述(31)記載之方法，其中，變質性認知症為阿茲海默型認知症；

(33)一種預防及/或治療患者之腦梗塞之方法，其包含將含有匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，以及製藥上容許之載劑的醫藥組成物，以足以預防及/或治療腦梗塞之有效量投與至患者；

(34)上述(33)記載之方法，其中，腦梗塞之預防及/或治療為預防腦梗塞之再發作；

(35)一種匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之組合之用途，係用於製造神經細胞死亡抑制劑；

(36)一種匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之組合之用途，係用於製造腦神經保護劑；

(37)上述(35)或(36)記載之用途，其中，匹伐他汀類為匹伐他汀鈣；

(38)上述(35)至(37)之任一項記載之用途，其中，多奈哌齊之鹽為鹽酸多奈哌齊；

(39)上述(35)至(38)之任一項記載之用途，其中，該匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之組合之用途，係將含有匹伐他汀類之製劑與含有多奈哌齊或其鹽之製劑加以組合而使用者；

(40)上述(35)至(39)之任一項記載之用途，其中，神經細胞死亡抑制劑或腦神經保護劑係用於認知症性疾病之預防及/或治療；

(41)上述(40)記載之用途，其中，認知症性疾病之預防及/或治療係抑制認知症性疾病之進行；

(42)上述(40)或(41)記載之用途，其中，認知症性疾病為血管性認知症或變質性認知症；

(43)上述(42)記載之用途，其中，變質性認知症為阿茲海默型認知症；

(44)一種匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之組合之用途，係用於製造腦梗塞之預防劑及/或治療劑；

(45)上述(44)記載之用途，其中，腦梗塞之預防劑及/或治療劑係用於預防腦梗塞之再發作。

[發明之效果]

根據本發明，可以提供展現優異的神經細胞死亡抑制作用之神經細胞死亡抑制劑，再者，可以提供腦神經保護劑、認知症性疾病之進行抑制劑、認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發作預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑。

【實施方式】

本發明所使用之匹伐他汀類包含匹伐他汀或其鹽或者此等之內酯體，亦包含此等之水合物等與容許作為醫藥品之溶劑所形成的溶劑合物。匹伐他汀類具有基於 HMG-CoA 還原酵素阻害作用之膽固醇合成阻害活性，已知可作為高脂血症治療藥。作為匹伐他汀之鹽者，可列舉鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；苯乙基胺鹽等有機胺鹽或銨鹽等。此等之中，匹伐他汀類以匹伐他汀之鹽為佳，尤其以鈣鹽、鈉鹽為佳。

匹伐他汀類，可藉由美國專利第 5856336 號、日本特開平 1-279866 號公報所記載之方法製造。

本發明所使用之多奈哌齊或其鹽，已知基於乙醯膽鹼酯酶阻害作用可作為阿茲海默型認知症治療劑，關於鹽酸多奈哌齊，可藉由公知的方法，例如日本特開平 1-79151 號公報、日本特開平 07-252216 號公報、日本特開平 11-263774 號公報或日本特開平 11-171861 號公報等所揭示之方法輕易地製造。再者，鹽酸多奈哌齊可由市售品(商品名「愛憶欣」(Aricept))輕易地獲得。作為多奈哌齊之鹽者，只要為醫藥上容許的鹽即無特殊限制，可列舉，例

如，鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；乙酸鹽、三氟乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽等有機酸鹽等；此等之中，以鹽酸鹽為佳。

本發明，係將匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽加以組合而投與者，如下述實施例所示，對大鼠椎骨-總頸動脈閉塞(4點缺血)後再開通之模型，與分別單獨投與匹伐他汀類或者多奈哌齊或其鹽之情況相較，在併用該二藥劑之情況，海馬CA1區域之神經細胞死亡受到顯著地抑制，展現明顯的神經細胞死亡抑制作用。因此，本發明之藥劑可作為神經細胞死亡抑制劑。本發明之神經細胞死亡抑制劑復可作為腦神經保護劑、認知症性疾病之進行抑制劑、認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發作預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑。就認知症性疾病而言，可列舉：多發梗塞性認知症廣範圍缺血型(包含Binswanger型蛋白質腦症)、多發腦梗塞型、侷限性腦梗塞型、遺傳性血管性認知症(CADASIL等)等血管性認知症；阿茲海默型認知症[阿茲海默症(Alzheimer’s disease；簡稱AD)或老年認知症阿茲海默型(senile dementia Alzheimer’s type；簡稱SDAT)]、額顳葉變質症[額顳型認知症(frontotemporal dementia；簡稱FTD)、畢克氏病(Pick’s disease)等]、路易小體型認知症[瀰漫性路易小體病(diffuse Lewy body disease ；簡稱DLBD)等]、帕金森

氏病[伴有認知症之帕金森氏病(Parkinson's disesase (PD)with dimentia)]、神經原纖維變化型老年認知症、嗜銀顆粒性認知症、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disesase)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)、皮質基底核變性症等變質性認知症；此外尚可列舉庫賈氏症(Creutzfeldt-Jacob Disease)、人類免疫缺陷病毒(HIV)相關性認知症。本發明之藥劑，在此等認知症性疾病中，尤其可作為阿茲海默型認知症之進行抑制劑、阿茲海默型認知症之預防及/或治療劑。

本發明所用之藥劑或醫藥組成物之投與方式，並無特殊限制，可依治療目的而適當地選擇，雖可列舉，例如，藉由錠劑、膠囊劑、顆粒劑、膜衣錠劑、散劑、糖漿劑等經口投與，或者藉由注射劑、栓劑、吸入劑、經皮吸收劑、點眼劑、點鼻劑等非經口投與，但通常以經口投與為佳。

調製經口用固體製劑之情況，可加入賦形劑，且視需要加入黏結劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味劑、風味劑等後，藉由常用方法製造錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。該等添加劑可使用該領域一般所使用者，可例示，例如，作為賦形劑之乳糖、氯化鈉、葡萄糖、澱粉、微結晶纖維素、矽酸等；作為黏結劑之水、乙醇、丙醇、單糖漿、明膠液、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啶酮等；作為崩散劑之瓊脂粉末、碳酸氫鈉、硫酸月桂酯鈉、硬脂酸單甘油酯等；作為潤滑劑

之精製滑石粉、硬脂酸鹽、硼砂、聚乙二醇等；作為著色劑之β-胡蘿蔔素、黃色三氧化二鐵、焦糖(caramel)等；作為矯味劑之白糖、橙皮等。

調製經口用固體製劑之情況，可加入矯味劑、緩衝劑、安定化劑、保存劑等，並藉由常用方法製造內服液劑、糖漿劑、酏劑等。作為該等添加劑者，可使用該領域一般所使用者，可例示，例如，作為矯味劑之白糖等；作為緩衝劑之檸檬酸鈉等；作為安定化劑之西黃耆膠等；作為保存劑之對羥基苯甲酸酯等。

調製注射劑之情況，可添加 pH 調製劑、安定化劑、等張化劑，並藉由常用方法製造皮下、肌肉及靜脈內注射劑。作為該等添加劑者，可使用該領域一般所使用者，可例示，例如，作為 pH 調節劑之磷酸鈉等；作為安定化劑之焦亞硫酸鈉等；作為等張化劑之氯化鈉等。

本發明之藥劑或醫藥組成物之使用態樣，雖可呈「將匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽加以組合使用，作為因二藥劑之投與而增效的神經細胞死亡抑制劑，以得到腦神經保護、阿茲海默症型認知症之進行抑制、阿茲海默症型認知症之預防及/或治療、腦梗塞之再發預防、腦梗塞之預防及/或治療效果」的態樣使用，但不限於此等使用態樣。匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，可同時投與，亦可相隔一段時間分別投與。亦即，對於匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽，可將該二藥劑製成單一製劑使用，或將該二藥劑分別製成製劑而以組合件(套組)形式使用。

在本發明中，將該二藥劑製成單一製劑而投與之情況，匹伐他汀類與多奈哌齊或其鹽之調配比，以質量比計，在1：0.005至1：500之範圍；再者，從得到特別優異的增效效果之觀點而言，以1：0.1至1：10之範圍為佳。

再者，在本發明中，將該二製劑分別製成製劑之情況，含有匹伐他汀類之製劑，可呈與多奈哌齊或其鹽併用投與之神經細胞死亡抑制劑之形式提供，且可作為與多奈哌齊或其鹽併用投與之腦神經保護劑、認知症性疾病之進行抑制劑、認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑使用。另一方面，含有多奈哌齊或其鹽之製劑，可呈與匹伐他汀類併用投與之神經細胞死亡抑制劑之形式提供，且可作為與匹伐他汀類併用投與之腦神經保護劑、認知症性疾病之進行抑制劑、認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑使用。該二藥劑之劑型可以相同，亦可以不同。再者，各成分之投與次數可以不同。

在本發明中，匹伐他汀類之投與量，雖可依患者之體重、年齡、性別、症狀等而適當地選擇，但在成人之情況，通常每日可投與0.01至50 mg，以0.1至20 mg為佳，以1至10 mg為更佳。再者，多奈哌齊或其鹽之投與量，雖可依症狀增減，但在成人之情況，通常每日可投與0.01至100 mg，以0.1至50 mg為佳，以1至10 mg為更佳。再者，投與可為每日1次，或分為2次以上投與。

在本說明書中，併入為本案之基礎申請案之日本專利

申請案 2007-259682 號之說明書所記載之全部事項。又，在本說明書中，依據目前之表示法，將該基礎申請案說明書中之「痴呆」更正為「認知症」。

以下，雖列舉實施例進一步說明本發明，但本發明不限於此等實施例。

[實施例 1]

對於大鼠椎骨-總頸動脈閉塞(4 點缺血)再開通模型之海馬 CA1 區域之神經細胞死亡，依據以下之試驗方法評價併用投與匹伐他汀鈣(以下，以匹伐他汀來表示)與鹽酸多奈哌齊(以下，使用商品名而以愛憶欣來表示)時之效果。

1.供試動物及飼育環境

取得 7 週齡之 Crlj:WI 系雄性大鼠(日本 Charles River 股份公司)，經檢疫(5 日)及馴化(7 日以上)後，供應實驗。在整個實驗期間，於維持明暗循環(室內光照明期間：早上 6 點至下午 6 點)、溫度 23±3℃、溼度 55±15%之飼育室中進行飼育並讓大鼠自由攝取固體飼料(CRF-1；東方酵母工業股份公司)及飲用水(自來水)。

2.溶液調製

將匹伐他汀與愛憶欣(Aricept)於用時分別懸浮於羧甲基纖維素鈉(以下稱為 CMC-Na，SIGMA)之 0.5 w/v%水溶液，且以使投與量成為 5 mL/kg 之方式調製。

3.試驗方法

將大鼠以平均體重約略均一之方式分成 5 群(每群 6 隻)：(1)正常群(無處置群)；(2)溶劑對照群；(3)匹伐他

汀(3 mg/kg)單獨投與群；(4)愛憶欣(0.5 mg/kg)單獨投與群；(5)匹伐他汀(3 mg/kg)及愛憶欣(0.5 mg/kg)併用投與群。

將分群之日訂為投與第 1 日，每日投與被檢藥物 1 次達 6 日，合計經口投與 6 次。再者，對於正常群及溶劑對照群，投與 CMC-Na 之 0.5 w/v%水溶液。

於投與第 5 日，對於正常群之外的大鼠，經由腹腔內投與 35 mg/kg 之戊巴比妥鈉(Nenbutal(登錄商標)注射液，大日本製藥股份公司)，於麻醉下露出於第一頸椎部之左右翼孔(alar foramen)，藉由軟焊熱凝固椎骨動脈且永久閉塞兩側椎骨動脈。接下來露出及剝離兩側總頸動脈，環狀地留置矽管並縫合。

於投與第 6 日，將正常群之外的大鼠於乙醚麻醉下，藉由留置的矽管露出兩側總頸動脈，以杉田式夾子(瑞穗醫科工業股份公司)進行 10 分鐘之暫時性閉塞後，縫合皮膚。

於兩側總頸動脈閉塞·再開通後第 5 日(正常群係最終投與第 5 日)，對於藉由常用方法麻醉後之大鼠，以 4%三聚甲醛(pH 7.4)、繼而用波恩氏溶液(Bouin's solution)(pH 3.5 至 4.0)施行灌流固定處置，並摘出腦。將經固定的腦脫水、清徹化、包埋於石蠟後，以頂葉(bregma)-3.3 mm 附近作成厚 10 μm 之切片。接下來，將切片進行 Nissle 染色，於光學顯微鏡下攝影右側海馬 CA1 區域，用影像解析裝置(Win ROOF V5.6，三谷商事)計算神經細胞數目，然後計測 CA1 之長度。

4.數據處理及統計解析

依照下式，求出每單位長度之神經細胞數目，且計算出每群的平均值及標準偏差。

海馬 CAI 神經細胞數目(個數/mm)=CA1 之神經細胞數目(個數)/單位長度(所測定之場所之長度：mm)。

顯著性差異(significant difference)檢定，於(1)群與(2)群之間進行學生(Student)t 檢定；於(2)群與(3)、(4)及(5)群之間進行 Dunnett 多重比較檢定。關於顯著性標準(significance level)，將任一檢定之危險率(p)未達5%當作具顯著性，其分為未達 5%($p<0.05$)及未達 1% ($p<0.01$)。

將結果示於第 1 圖中。第 1 圖之縱軸表示神經細胞數目(個數/mm)。第 1 圖中##記號為 $p<0.01$，表示具顯著性差異；*記號為 $p<0.05$，表示具顯著性差異。如第 1 圖所示，在溶劑對照群中海馬 CA1 區域之神經細胞數目，與正常群相較，見到顯著地減少。

與溶劑對照群相較，在匹伐他汀 3 mg/kg 之單獨投與群、愛憶欣 0.5 mg/kg 之單獨投與群中，雖顯示神經細胞數目的增加傾向，但不具顯著性。就匹伐他汀 3 mg/kg 之單獨投與群而言，雖亦曾報告具顯著差異(參照非專利文獻9)，但在如本發明之上述實驗方法之嚴苛方法中，無法確認有顯著差異。

相對於此，在匹伐他汀 3 mg/kg 與愛憶欣 0.5 mg/kg 之併用投與群中，與溶劑對照群相較，見到海馬 CA1 區域

之神經細胞數目顯著增加，可以確認本發明之二劑併用產生明顯的作用效果。

[比較例 1]

為了確認匹伐他汀以外之斯達汀類的作用，使用辛伐他汀(sinvastatin)進行同樣的試驗。亦即，除了使用辛伐他汀(15 mg/kg)代替實施例 1 中之匹伐他汀以外，供試動物及飼育環境、溶液調製、試驗方法、數據處理及統計解析均在完全相同的條件下進行。因此，群構成為：(1)正常群(無處置群)；(2)溶劑對照群；(3)辛伐他汀(15 mg/kg)單獨投與群；(4)愛憶欣(0.5 mg/kg)單獨投與群；(5)辛伐他汀(15 mg/kg)及愛憶欣(0.5 mg/kg)併用投與群(各群 6 至 9 例)。

再者，就辛伐他汀而言，係以從康裕製藥股份有限公司(Zhejiang Kangyu Pharmaceutical Co., LTD.)(中國)購入者供應實驗。

將結果示於第 2 圖中。第 2 圖之縱軸表示神經細胞數目(個數/mm)。第 2 圖中之**記號為 $p<0.01$，表示具有顯著性差異。如第 2 圖所示，在溶劑對照群中海馬 CA1 區域之神經細胞數目，與正常群相較，見到顯著的減少。

與溶劑對照群相較，在辛伐他汀 15 mg/kg 之單獨投與群、愛憶欣 0.5 mg/kg 之單獨投與群中，雖顯示神經細胞數目有增加傾向，但無顯著性。再者，在辛伐他汀 15 mg/kg 與愛憶欣 0.5 mg/kg 之併用投與群中，與溶劑對照群相較，雖見到海馬 CA1 區域之神經細胞數目有增加傾向，但與分

別單獨投與之情況相較增加之程度少，無法確認兩劑併用所產生的作用效果。

[產業上之利用可能性]

本發明係提供縱使在所謂大鼠椎骨-總頸動脈閉塞(4點缺血)再開通模型之極嚴苛條件下仍展現優異的神經細胞死亡抑制作用的神經細胞死亡抑制劑，可提供作為腦神經保護劑、認知症性疾病之進行抑制劑、認知症性疾病之預防及/或治療劑、腦梗塞之再發預防劑、腦梗塞之預防及/或治療劑之藥劑，而在醫藥品產業方面具有產業上之利用可能性。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係展現匹伐他汀與愛憶欣(Aricept)(鹽酸多奈哌齊)之單獨或併用投與時，對神經細胞死亡之效果之圖。

第 2 圖係展現辛伐他汀(sinvastatin)與愛憶欣(鹽酸多奈哌齊)之單獨或併用投與時，對神經細胞死亡之效果之圖。

【主要元件符號說明】

無

200918059

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97137428

※申請日：97.9.30　　※IPC 分類：A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

神經細胞死亡抑制劑

NERVE CELL DEATH INHIBITING AGENT

二、中文發明摘要：

本發明提供一種展現優異神經細胞死亡抑制作用之藥劑。

本發明係關於由匹伐他汀(pivastatin)類與多奈哌齊(donepezil)或其鹽組合而成之神經細胞死亡抑制劑。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a medicament which is highly effective in inhibiting nerve cell death.

The present invention is related to an agent for inhibiting nerve cell death, comprising a pivastatin compound, and donepezil or a salt thereof.

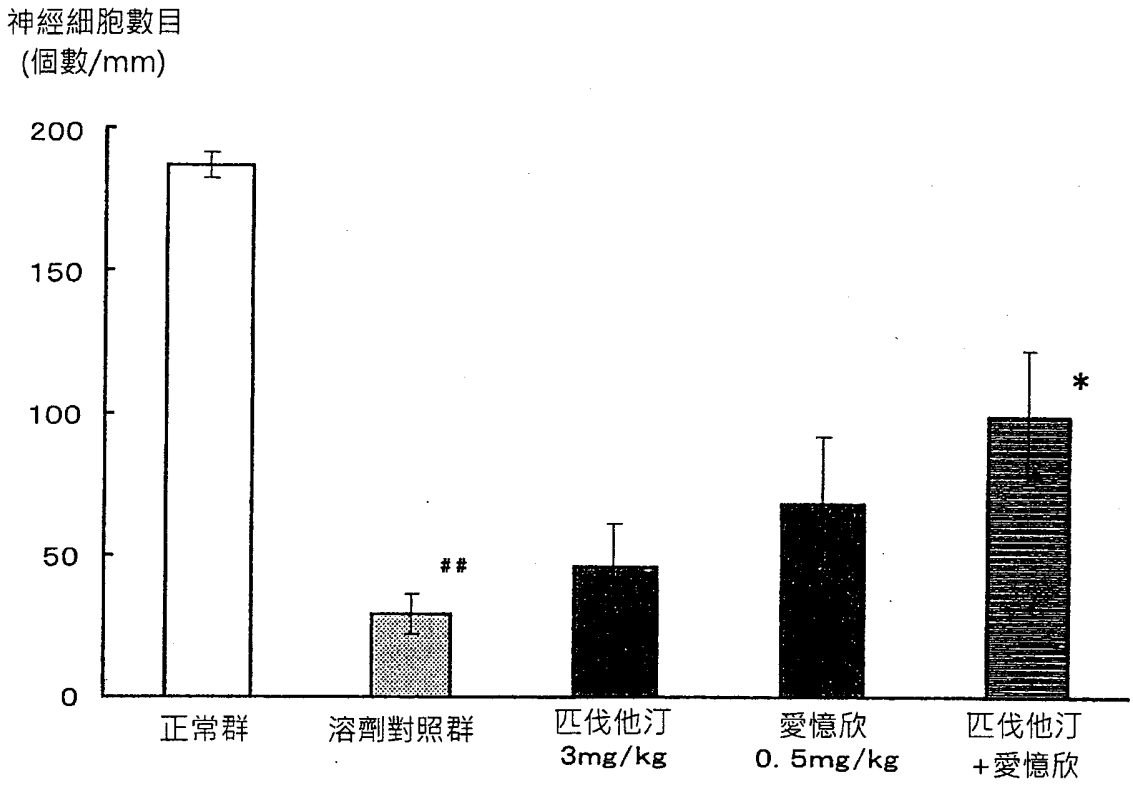
七、申請專利範圍：

1. 一種神經細胞死亡抑制劑，係由匹伐他汀類、與多奈哌齊或其鹽組合而成。
2. 如申請專利範圍第1項之神經細胞死亡抑制劑，其中，匹伐他汀類為匹伐他汀鈣。
3. 如申請專利範圍第1或2項之神經細胞死亡抑制劑，其中，多奈哌齊之鹽為鹽酸多奈哌齊。
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之神經細胞死亡抑制劑，其中，將含有匹伐他汀類之製劑與含有多奈哌齊或其鹽之製劑加以組合而投與者。
5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為腦神經保護劑。
6. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為認知症性疾病之預防及/或治療劑。
7. 如申請專利範圍第6項之神經細胞死亡抑制劑，其中，認知症性疾病之預防及/或治療劑為認知症性疾病之進行抑制劑。
8. 如申請專利範圍第6或7項之神經細胞死亡抑制劑，其中，認知症性疾病為血管性認知症或變質性認知症。
9. 如申請專利範圍第8項之神經細胞死亡抑制劑，其中，變質性認知症為阿茲海默型認知症。
10. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之神經細胞死亡抑制劑，其中，神經細胞死亡抑制劑為腦梗塞之預防及/

或治療劑。

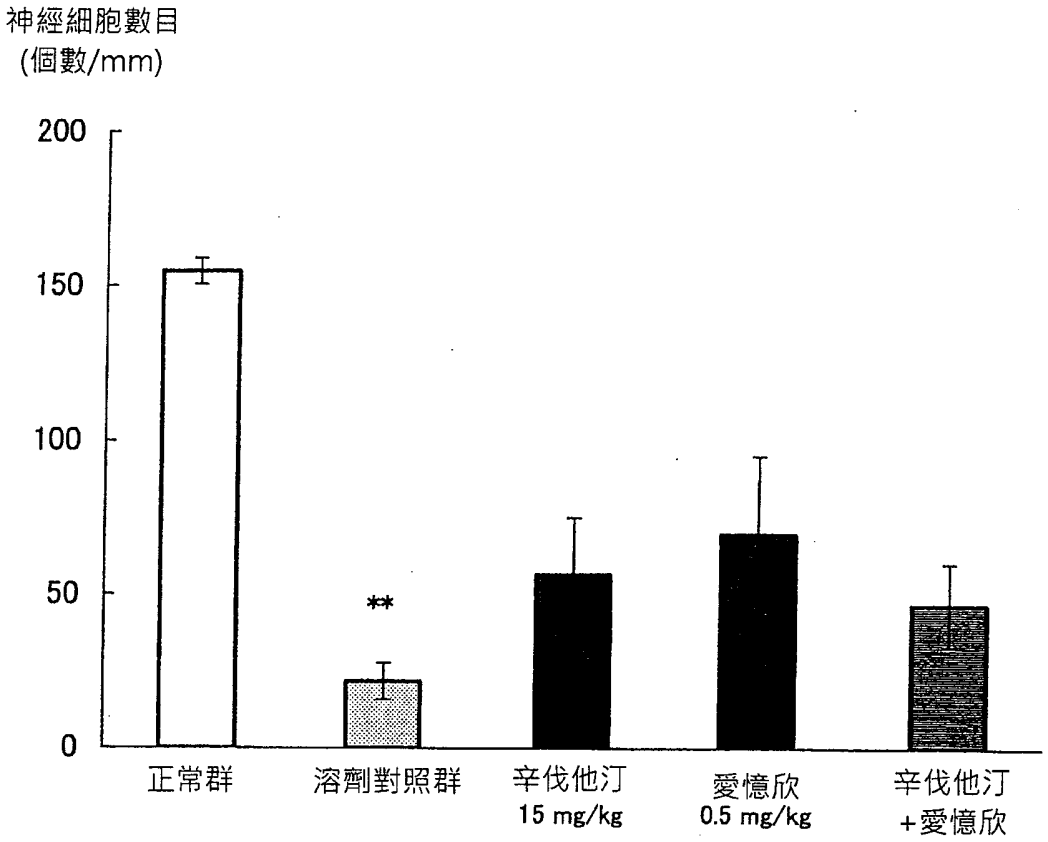
11. 如申請專利範圍第 10 項之神經細胞死亡抑制劑，其中，腦梗塞之預防及/或治療劑為腦梗塞之再發作預防劑。

八、圖式：



平均值±標準誤差 n=6,
##:p<0. 01 相對於正常群具有顯著差(學生t檢定)
*:p<0. 05 相對於溶劑對照群具有顯著差(Dunnett檢定)

第1圖



平均值±標準誤差 n=6-9,
**:p<0.01 相對於正常群具有顯著差(學生t檢定)

第2圖

四、指定代表圖：本案無代表圖

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

由於本案的圖為化合物的試驗結果數據，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案無代表化學式