



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106822093 A

(43) 申请公布日 2017. 06. 13

(21) 申请号 201510880305. 0

(22) 申请日 2015. 12. 04

(71) 申请人 中山大学

地址 中国台湾高雄市鼓山区莲海路 70 号

(72) 发明人 温志宏 宋秉钧 洪翰君

(74) 专利代理机构 广州市天河区倪律专利代理

事务所 (普通合伙) 44348

代理人 倪小敏

(51) Int. Cl.

A61K 31/365(2006. 01)

A61P 17/02(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 17/04(2006. 01)

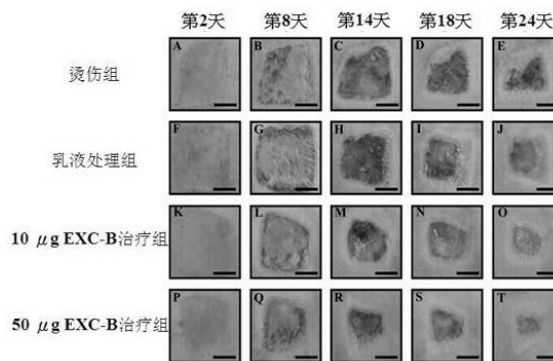
权利要求书1页 说明书8页 附图7页

(54) 发明名称

组合物用于制备血管新生异常的药物的用途

(57) 摘要

本发明提供一种组合物用于制备治疗血管新生异常的药物的用途,其中所述组合物包含一皮草珊瑚内酯-B (Excavatolide B)。



1. 一种组合物用于制备治疗血管新生异常的药物的用途,其中所述组合物包含一皮草珊瑚内酯-B。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述皮草珊瑚内酯-B是萃取自一软珊瑚。
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述血管新生异常的疾病为一慢性伤口。
4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述慢性伤口为一烫伤所致的伤口。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述烫伤所致的伤口的病症之一为血管内皮生长因子的表达下降,导致血管坏死或血管萎缩。
6. 根据权利要求3所述的用途,其中所述慢性伤口为一糖尿病患者的伤口。
7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述糖尿病患者的伤口的病症之一为血管内皮生长因子的表达下降。
8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述血管新生异常的疾病为一异位性湿疹。
9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述异位性湿疹的病症之一为血管内皮生长因子的表达上升。
10. 根据权利要求8所述的用途,其中所述异位性湿疹的病症之一为发痒因子的表达。
11. 根据权利要求8所述的用途,其中所述异位性湿疹的病症之一为皮肤屏障功能相关因子的表达下降,导致皮肤屏障失调。

组合物用于制备血管新生异常的药物的用途

技术领域

[0001] 本发明是关于一种珊瑚萃取物的新颖用途,尤其是关于所述珊瑚萃取物用于制备血管新生异常的药物的用途。

背景技术

[0002] 血管新生为生理上常见的现象之一,如伤口愈合、女性经期、胎儿生长发育等,均可观察到血管新生的现象。而血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor;VEGF)已被认定为病理情况中血管生成现象多与寡的原发性刺激。

[0003] 糖尿病与烫伤均会造成血管萎缩或坏死,这是导致伤口难以愈合的主要原因。临床上,也常发现这种类型的伤口除伴随持续炎症性反应外,也会有血管新生的缺陷。但现今治疗伤口的药物并未特别强调提高血管新生的功能。

[0004] 异位性湿疹是一种过敏性皮肤疾病,一种与遗传及环境有关的慢性、反复发作、发痒的皮肤异常。目前的临床方法是给予类固醇进行治疗,但其会有许多严重地副作用,像是皮肤干燥或白化等。许多研究也发现,异位性湿疹的皮肤血管新生会异常增加。在异位性湿疹时,前降解丝蛋白(pro-filaggrin)基因表达量也会大幅下降;而很多研究证实皮肤上表达的降解丝蛋白(filaggrin)与维持皮肤屏障功能息息相关,若过度减少时,会导致皮肤屏障受损与功能失调;进而增加水分经皮散失与过敏原入侵的机率;最终会导致许多皮肤疾病,像是异位性湿疹、鱼鳞癣及干癣。

[0005] 因此,血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达与许多皮肤疾病有关,因此调控血管内皮细胞生长因子以发展作为皮肤相关疾病的治疗标的。

发明内容

[0006] 为了克服上述缺陷,本发明提供一种组合物用于制备治疗血管新生异常的药物的用途,其中所述组合物包含一皮草珊瑚内酯-B。

[0007] 本发明的组合物中所包含的皮草珊瑚内酯-B是萃取自一软珊瑚。

[0008] 其中所述组合物是透过调控血管新生以治疗血管新生异常。

[0009] 其中所述调控血管新生是调控一个体内血管内皮细胞生长因子的表达。

[0010] 其中所述血管新生异常的疾病为慢性伤口。其中所述慢性伤口为一烫伤所致的伤口。

[0011] 其中所述烫伤所致的慢性伤口的病症之一为血管内皮生长因子的表达下降,导致血管坏死或血管萎缩。

[0012] 或者,所述慢性伤口为一糖尿病患者的伤口。

[0013] 其中所述糖尿病患者的伤口的病症之一为血管内皮生长因子的表达下降。

[0014] 或者,所述血管新生异常的疾病为一异位性湿疹。

[0015] 其中所述异位性湿疹的病症之一为血管内皮生长因子的表达上升。

[0016] 其中所述异位性湿疹的病症之一为发痒因子的表达。

[0017] 或者,所述异位性湿疹的病征之一为皮肤屏障功能相关因子的表达下降,导致皮肤屏障失调。

[0018] 在本发明中,证实从软珊瑚(*Briareum excavatum*)所萃取的皮草珊瑚内酯-B(Excavatolide B,EXC-B)在加速糖尿病患者受伤的伤口或烫伤造成的慢性伤口的愈合上具有显著的功效;而其主要的治疗机制是透过提升血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达,以促进血管新生,来改善因慢性伤口所导致血管坏死或萎缩的情况。

[0019] 此外,本发明证实皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)还可治疗异位性湿疹,可有效改善异位性湿疹的情况。本发明同时证实异位性湿疹会导致所述处组织的血管内皮细胞生长因子(VEGF)大量分泌;但皮草珊瑚内酯-B可抑制因VEGF所导致的血管异常增生的情况。同时,皮草珊瑚内酯-B也可抑制发痒因子(如物质P(substance P))及促进皮肤屏障功能调节因子(如降解丝蛋白(filaggrin))分泌以改善异位性湿疹所产生的皮肤功能失调病况。

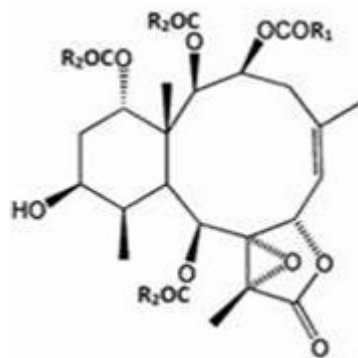
[0020] 因此,皮草珊瑚内酯-B对慢性伤口及异位性湿疹有不同的治疗机制,当所述处组织的VEGF表达下降时(如血管萎缩与坏死),则皮草珊瑚内酯-B会调升所述VEGF表达;或所述处组织的VEGF表达上升时(如血管异常新生),皮草珊瑚内酯-B则会调降所述VEGF表达。是以,本发明证实皮草珊瑚内酯-B可调控血管内皮细胞生长因子(VEGF)的异常表达,可发展作为调控血管新生的药物以治疗血管新生异常的相关疾病,特别是改善皮肤上的状况(如慢性伤口或异位性湿疹)。

[0021] 本文中的用语“一”或“一种”是用以叙述本发明的组件及成分。此术语仅为了叙述方便及给予本发明的基本观念。此叙述应被理解为包括一种或至少一种,且除非明显地另有所指,表示单数时亦包括复数。在权利要求中和“包含”一词一起使用时,所述用语“一”可意谓一个或超过一个。

[0022] 本文中的用语“或”其意同“及/或”。

[0023] 本发明提供一种组合物用于制备调控血管新生的药物的用途,其中所述组合物包含一皮草珊瑚内酯-B(Excavatolide B)。

[0024] 本发明的所述皮草珊瑚内酯-B(Excavatolide B,EXC-B)是从一软珊瑚(*Briareum excavatum*)中萃取而来,其化学结构式如下:



其中R₁是C₃H₇;R₂是CH₃。

[0025] 本文所提的“调控血管新生(regulating angiogenesis)”意指调升(up-regulate)及调降(down-regulate)血管新生的表达,以使症状获得改善。在一具体实施例中,所述药物是以任何已知技术的方式进行局部或全身投药。在一较佳具体实施例中,所述药物是以经皮投药的方式予以投药。在一更佳具体实施例中,所述药物是以每天一次或一

次以上投药。

[0026] 在一具体实施例中,所述药物进一步包含一医药上可接受的载体(pharmaceutically acceptable carrier)。在一较佳具体实施例中,所述医药上可接受的载体包含一皮肤学上可容许的介质。“皮肤学上可容许的介质”是指在生物学上适切的物质,如盐类、酯类及/或酰胺类的成份。也就是说这物质,其与所选择的有效成份一起用时,在个体投与时不会引起不期望的生物学作用。另外,与含其的药剂组成份中的任何成份都不会发生有害的交互作用的物质。同样地,文中的“皮肤学上可容许的盐”,或“皮肤学上可容许的酯”为在生物学上适切的盐或酯。

[0027] 在一具体实施例中,所述调控血管新生是调控一个体内血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达。在一较佳具体实施例中,所述调控所述个体内VEGF的表达是指当所述个体的VEGF表达下降时,则所述组合物会调升所述VEGF表达;或当所述个体的VEGF表达上升时,所述组合物调降所述VEGF表达。

[0028] 本文中用语“个体(subject)”一词是指动物。在一较佳具体实施例中,所述个体是指哺乳动物。在一更佳具体实施例中,所述个体是指人类。

[0029] 本文所用的“表达(expression)”一词包含基因、RNA或蛋白质的表达量。

[0030] 本发明的药物的剂型的实施例为,在含局部适用的适当载体及技术上为人熟知的物质的局部用处方中添加有效成份。局部用的载体方面选用可提供所述组合物所希望的形态的载体。在一具体实施例中,所述药物是选自于由下列所构成的群组的剂型:液态、半固态、固态以及喷雾剂型。在一较佳具体实施例中,所述药物的剂型为软膏剂、乳霜、乳液、乳剂、微乳剂、凝胶剂或溶液剂。在一更佳具体实施例中,所述药物的剂型为一乳液或一凝胶。上述所选择的载体必须对有效成分及所述局部用组成中的其它成分无不良影响。

[0031] 于一具体实施例中,所述药物用于治疗一伤口,其中所述药物会改善所述伤口所导致的所述个体的VEGF表达下降的情况。在一较佳具体实施例中,所述伤口包含一慢性伤口及一急性伤口。在一更佳具体实施例中,所述伤口包含一慢性伤口。临床上伤口可根据其愈合与复原速度分为急性与慢性。急性伤口以一系列有序阶段且在相对较短时间段内愈合;慢性伤口是愈合非常缓慢的长持续时间(例如,大于3个月)的伤口。最常见慢性伤口是静脉溃疡、糖尿病性溃疡及压迫性溃疡。在另一具体实施例中,所述慢性伤口为一烫伤所造成伤口或一糖尿病患者的伤口。

[0032] 在一具体实施例中,所述药物用以促进皮肤伤口的愈合。所述伤口是因物理性、化学性或机械性等因素所产生,其中所述等因素包括但不限于:创伤、烧烫伤、化学性灼伤、辐射伤害以及生理病变。

[0033] 在一具体实施例中,所述药物用于治疗一异位性湿疹,其中所述药物会抑制所述异位性湿疹所导致的所述个体的VEGF表达上升的情况。

[0034] 在另一具体实施例中,所述药物会改善所述异位性湿疹的病况,所述病况包含所述异位性湿疹的发痒及皮肤屏障失调的情况。在一较佳具体实施例中,所述药物透过抑制一发痒因子的表达以治疗所述异位性湿疹的发痒情况。在一更佳具体实施例中,所述发痒因子包含一物质P(substance P)。

[0035] 在一具体实施例中,所述药物透过提高一皮肤屏障功能调节因子的表达以治疗所述异位性湿疹的皮肤屏障失调的情况。皮肤屏障失调(因会使皮肤上有孔隙产生)会造成水

分经皮散失增加,过敏原入侵机会增加;因此会造成皮肤干燥、凹陷或细纹产生;严重时会造成异位性皮炎、干癣、皮肤水泡症或过敏性接触性皮炎等疾病。因此所述异位性湿疹所引起的皮肤屏障失调会使皮肤的保湿性降低;故在一具体实施例中,所述皮肤屏障失调会降低皮肤的保湿性;在一较佳具体实施例中,所述药物具有提高皮肤的保湿性的功能。在另一具体实施例中,所述皮肤屏障功能调节因子包含一前降解丝蛋白(pro-filaggrin)和一降解丝蛋白(filaggrin)。在一较佳具体实施例中,所述皮肤屏障功能调节因子包含一降解丝蛋白(filaggrin)。

[0036] 本文所用“治疗”一词意谓逆转、减轻、抑制所述术语所应用的病症或病状或所述病症或病状的一或多种症状的进程,或预防所述病症或病状或所述病症或病状的一或多种症状。依据本发明的药物,所述有效剂量的皮草珊瑚内酯-B的范围落在以药物的总量为基础的5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至2500 $\mu\text{g}/\text{ml}$;较佳地,是范围落在以所述药物的总量为基础的25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 内的皮草珊瑚内酯-B;更佳地,是范围落在以所述药物的总量为基础的50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 内的皮草珊瑚内酯-B。所述“有效量”意谓本发明的组合物/药物有效预防或治疗本文所提及的病理学病状的量。

[0037] 本发明又关于一种化妆品,其是包括如上所述的含有皮草珊瑚内酯-B的局部用药学组成物。

[0038] 本发明还关于一种保养品,其是包含如上所述的含有皮草珊瑚内酯-B的局部用药学组成物。

[0039] 本发明亦包含将上所述的含有皮草珊瑚内酯-B的局部用药学组成物涂布于皮肤的方法。

附图说明

[0040] 图1为皮草珊瑚内酯-B对糖尿病割伤伤口愈合的影响的实验结果。(A)至(H)为糖尿病割伤组;(I)至(P)为EXC-B治疗组。比例尺为1 cm。

[0041] 图2为皮草珊瑚内酯-B对糖尿病割伤伤口愈合的影响的伤口面积定量分析结果。

[0042] 图3为皮草珊瑚内酯-B对烫伤伤口的影响的实验结果。(A)至(E)为烫伤组;(F)至(J)为乳液处理组;(K)至(O)为10 μg EXC-B治疗组;(P)至(T)为50 μg EXC-B治疗组。比例尺为1 cm。

[0043] 图4为皮草珊瑚内酯-B对烫伤伤口愈合的影响的伤口面积定量分析图。图4(A)为伤口面积(%)随时间变化的曲线图;图4(B)为曲线下的面积的分析图。

[0044] 图5为皮草珊瑚内酯-B对烫伤伤口愈合影响的组织切片染色结果。(A)为烫伤组;(B)为乳液处理组;(C)为EXC-B治疗组。比例尺为200 μm 。

[0045] 图6为皮草珊瑚内酯-B对烫伤伤口组织的血管内皮生长因子(VEGF)表达量及血管新生状况(以vWF标记血管)的影响的染色结果。(A)为对照组(正常大鼠);(B)为乳液处理组;(C)为EXC-B治疗组;及(D)磺胺嘧啶银治疗组。比例尺为100 μm 。

[0046] 图7为皮草珊瑚内酯-B对异位性湿疹皮肤治疗的实验结果。(A)为对照组;(B)为异位性湿疹组;和(C)为EXC-B治疗组。

[0047] 图8为皮草珊瑚内酯-B对异位性湿疹组织中血管内皮生长因子(VEGF)表达量的影响的染色结果。(A)为对照组;(B)为异位性湿疹组;和(C)为EXC-B治疗组。比例尺为100 μm 。

[0048] 图9为皮草珊瑚内酯-B对治疗异位性湿疹的发痒状况(以物质P(substance P)做标记)的影响的染色结果。(A)为对照组;(B)为异位性湿疹组;和(C)为EXC-B治疗组。比例尺为100 μm 。

[0049] 图10为皮草珊瑚内酯-B对异位性湿疹的皮肤屏障失调的治疗的染色结果。(A)为异位性湿疹组;和(B)为EXC-B治疗组。比例尺为100 μm 。

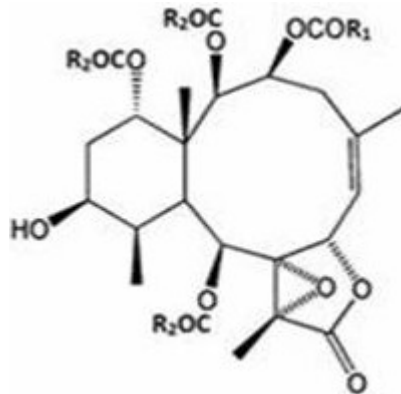
具体实施方式

[0050] 以下实施实例将进一步说明本发明。它们仅用于说明本发明,并阐明本发明特定实施例的各种优点,但不表示本发明仅局限于此种方式。

[0051] 一、实验方法与材料

(1)皮草珊瑚内酯-B的制备

本发明的皮草珊瑚内酯-B(Excavatolide B)主要是从软珊瑚(Briareum excavatum)萃取而来,其化学结构式如下:



其中R₁是C₃H₇;R₂是CH₃。

[0052] (2)糖尿病伤口及烫伤伤口的治疗实验

(a)实验动物准备与糖尿病割伤伤口制造

实验动物为400-450克的雄性Wistar大白鼠。糖尿病的诱发为使用名蒙酸缓冲溶液配制链佐霉素(streptozotocin)(STZ, catalog No. 85882 FLUKA, Sigma, St. Louis, MO, USA),将大白鼠以2.5%异氟醚(isoflurane)麻醉下,以尾静脉注射方式打入STZ(60 mg/kg)。STZ诱发一周后,所述大白鼠的血糖值超过250 mg/dl,则代表诱发成功。将诱发成功的大白鼠以2.5%异氟醚再次麻醉后,于其背部上选定割伤位置及割伤范围(一直径为2公分的伤口位于腰椎中线)并将所述处皮肤移除,以创造全层皮肤的割伤。在全层皮肤的割伤手术后,所述大鼠随机分成两组:(1)糖尿病割伤组(涂抹纯乳液);和(2)EXC-B治疗组(涂抹皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)混合乳液)。上述结果指出所述EXC-B治疗组是每天给予1 mg/0.2 ml皮草珊瑚内酯-B(Excavatolide-B,EXC-B)混合乳液做为治疗。

[0053] (b)实验动物准备与烫伤伤口制造

实验动物为400-450克的Wistar大白鼠公鼠,将大白鼠以2.5%异氟醚(isofurane)麻醉下,并于其背部上选定制造烧烫伤的四处位置(两处位于肩胛骨下方,两处位于腰椎中线)。将要烧烫伤的位置皮肤拉紧拉撑,将以干浴槽预热至175°C的铜块(2x2公分)紧密接触10秒以制造伤口,以形成全层皮肤的烧烫伤口。过程中适时移动铜块确保有完整烫出四边形,必

须注意过程中勿额外施加压力于铜块上以确保每次给与压力相同。

[0054] (c) 伤口观察与面积计算

在烧烫伤后,依实验设计的日期将大鼠麻醉以进行拍摄。以数字相机(Coolpix P6000, Nikon, Japan)在相同条件下(光圈7.2、快门1/60秒)拍摄一系列照片。使用数字影像撷取系统软件(Diagnostic Instruments, Inc., Sterling Heights, MI, USA),分析摄影所得伤口照片以计算伤口面积。各观察时间点伤口面积的数据呈现部分,则是分别以相对于第0天伤口面积的百分比方式表现。同时测量大白鼠体重,并观察大白鼠有无外观或行为上明显异样。

[0055] (d) 病理组织切片与HE染色

依实验设计于受伤后特定天数将大白鼠予以人道牺牲后,以4℃含有肝素(0.2 U/毫升)的PBS由主动脉灌流,直到静脉流出不带血色的PBS。再以4℃之4%仲甲醛(paraformaldehyde)灌流固定。最后用手术刀将受伤区域仔细取下,浸泡于10%福尔马林固定液存放在4℃环境下固定数天。接下来进行固定组织进行脱水与渗蜡处理,利用组织自动处理系统将皮肤组织进行脱水及渗蜡,接着以石蜡组织包埋机将组织包埋成石蜡块。然后以石蜡切片机进行组织切片后,使用苏木紫-伊红染色法(HE染色)进行组织切片染色。完成后以封片胶封片,再将完成的样品玻片置于光学显微镜观察,结合数字影像撷取系统拍摄和纪录切片结果。

[0056] (3) 诱发异位性湿疹模式与治疗

(a) 实验动物准备与异位性湿疹诱发

实验动物为balb/c小鼠;而诱发异位性湿疹方法:(1)以1:4的橄榄油与丙酮的比例配置成1% DNCB;及(2)分别在第1、3、9、11天将1% DNCB涂抹于已剃毛的balb/c 小鼠背部。所述balb/c小鼠随机分成三组为:(A)对照组;(B)异位性湿疹组;及(C)EXC-B治疗组。而治疗组则是从第15天开始给予EXC-B做治疗,为期七天。之后,通过影像外观分析,可评估治EXC-B治疗异位性湿疹的疗效。

[0057] (b) 化学组织免疫染色

将小鼠以颈脱位法牺牲处死。收集背部皮肤组织,用福尔马林缓冲液固定并以石蜡包埋。将2 μm的石蜡组织玻片利用二甲苯进行脱蜡作用后,进行梯度浓度的酒精处理。再加以0.3%的过氧化氢处理30分钟去除内生性过氧化酶。利用蛋白质基酶K(protein K)配置在4%磷酸盐缓冲液的溶液对石蜡组织玻片在温度37℃下作用20 min后以4%磷酸盐缓冲液进行清洗动作,再加入利用磷酸盐缓冲液稀释的马血清进行覆盖动作1小时后。再加入稀释后的目标蛋白质抗体于4℃下进行18-20小时的反应作用并保持在一个潮湿的环境下。再回收抗体后,再利用马血清进行覆盖动作1小时后,加入相对应的二级抗体进行反应90分钟。以ABC组的试剂进行反应,在利用DBA呈色的作用后,利用酒精梯度作用和加以风干、封上盖玻片。将完成样本玻片置于光学显微镜(DM 6000, Leica Inc, Germany)和实体显微镜(APO Z16, Leica Inc. Singapore)下,用显微镜数字影像输出系统(idea SPOT, Diagnostic instruments Inc. U.S.A.)拍摄和纪录切片结果并针对切片进行分析。

[0058] (4) 实验数据分析

所有实验数据以平均值±平均值标准误差方式呈现。两组间数据比较,依照t-测试进行统计分析。多组间数据比较,则利用单因素方差分析(ANOVA)进行数据统计分析,并根据

邓肯氏法进行多重组间差异性比较。当p值小于0.05时,表示有显著差异。

[0059] 二、实验结果

(1)皮草珊瑚内酯-B对于糖尿病割伤伤口愈合测试

如图1所示,图1中(A)至(H)为糖尿病割伤组(涂抹纯乳液);而(I)至(P)为EXC-B治疗组(给予1 mg/0.2 ml 的皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)混合乳液治疗)。利用影像摄影分析,其中(A)和(I)为割伤处理4天后的外观;(B)和(J)为割伤处理7天后的外观;(C)和(K)为割伤处理10天后的外观;(D)和(L)为割伤处理14天后的外观;(E)和(M)为割伤处理18天后的外观;(F)和(N)为割伤处理21天后的外观;(G)和(O)为割伤处理25天后的外观;(H)和(P)为割伤处理28天后的外观。于割伤处理后合并给予浓度1 mg/0.2 ml的EXC-B混合乳液的EXC-B治疗组与糖尿病割伤组相比之下,有明显改善伤口愈合的情形。

[0060] 图2为伤口恢复面积(%)随时间变化的曲线图。于割伤处理后合并给予浓度1 mg/0.2 ml的EXC-B混合乳液的EXC-B治疗组和糖尿病割伤组比较下分析,随时间变化于第7、21到28天,有显著增加着伤口愈合的作用。

[0061] (2)皮草珊瑚内酯-B对烫伤伤口的治疗测试

如图3所示,图3中(A)至(E)为烫伤组(无治疗);(F)至(J)为乳液处理组(涂抹纯乳液);(K)至(O)为10 μ g EXC-B治疗组(以10 μ g/0.2 ml的EXC-B混合乳液治疗);(P)至(T)为50 μ g EXC-B治疗组(以50 μ g/0.2ml之EXC-B混合乳液治疗)。利用影像摄影分析,(A)、(F)、(K)和(P)为烫伤处理2天后的外观;(B)、(G)、(L)和(Q)为烫伤处理8天后的外观;(C)、(H)、(M)和(R)为烫伤处理14天后的外观;(D)、(I)、(N)和(S)为烫伤处理18天后的外观;(E)、(J)、(O)和(T)为烫伤处理24天后的外观。根据上述结果,在烫伤处理后合并给予EXC-B混合乳液在浓度10 μ g/0.2 ml(参见图3中(K)至(O))和50 μ g/0.2 ml(参见图3中(P)至(T))下有明显改善伤口愈合的情形。

[0062] 图4为EXC-B对于烫伤伤口愈合测试的伤口面积定量分析图;其中图4(A)为伤口恢复面积(%)随时间变化的曲线图;而图4(B)为曲线下面积分析图。根据所述图4的结果,10 μ g及50 μ g EXC-B治疗组与烫伤组和乳液处理组相比较分析下,其随时间变化可显增加着伤口愈合的速度。

[0063] 图5为EXC-B对于烫伤伤口愈合测试的组织切片染色结果;其中(A)为烫伤组(不给予治疗);(B)为乳液处理组(涂抹纯乳液);(C)为EXC-B治疗组(以EXC-B混合乳液治疗)。在乳液处理组与烫伤组中,可明显观察到上皮层均有增厚、真皮组织受损与诱发嗜中性白血球浸润的现象。但EXC-B治疗组,即烫伤处理后合并使用EXC-B混合乳液治疗,有显著的改善烫伤后引起的组织改变的现象。

[0064] 图6为EXC-B对烫伤伤口组织的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达量与血管新生状况(以vWF标记血管)的影响的染色结果;其中(A)为对照组(正常大鼠);(B)为乳液处理组(涂抹纯乳液);(C)为EXC-B治疗组(以EXC-B混合乳液治疗);及(D)磺胺嘧啶银治疗组(以磺胺嘧啶银治疗)。所述乳液处理组与所述对照组相比下,可明显观察VEGF的表达量会显著下降;但给予EXC-B治疗后,烫伤组织内VEGF表达会大幅提升,且效果较磺胺嘧啶银好。利用血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)标记血管,可以发现EXC-B治疗组中血管增生的比例高于乳液处理组与磺胺嘧啶银治疗组。以上结果显示EXC-B治疗可以大幅提升血管增生,以促进伤口愈合的速度。故本结果

明确地指出EXC-B这有效成分可以加速慢性伤口愈合的机制以促进血管已坏死或萎缩的伤口血管新生。

[0065] (3)皮草珊瑚内酯-B对治疗异位性湿疹的治疗测试

图7为皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)对异位性湿疹皮肤的治疗结果;其中(A)为对照组(正常小鼠);(B)为异位性湿疹组(涂抹纯凝胶);和(C)为EXC-B治疗组(以50 $\mu\text{g}/0.2\text{ ml}$ Excavatolide B混合凝胶治疗)。在异位性湿疹组与对照组比较下,可以观察到其异位性湿疹组的皮肤具有严重发炎且有因反复发痒而抓伤的伤口。再给予EXC-B治疗后,明显地发现皮肤状况显著地优于异位性湿疹的皮肤。故所述结果显示EXC-B对于异位性湿疹有相当良好的治疗效果并改善其发炎与发痒状况,且并未观察到干燥及白化等临床治疗的副作用。

[0066] 图8为皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)对异位性湿疹组织中血管内皮生长因子(VEGF)表达量的影响的染色结果;其中(A)为对照组(正常小鼠);(B)为异位性湿疹组(涂抹纯凝胶);和(C)为EXC-B治疗组(以50 $\mu\text{g}/0.2\text{ ml}$ Excavatolide B混合凝胶治疗)。在异位性湿疹中,可以观察到皮肤组织的VEGF大量分泌。在给予EXC-B治疗后,其VEGF的表达量可以被抑制。其结果显示EXC-B可以抑制异位性湿疹所造成的血管新生异常增加。

[0067] 异位性湿疹会导致皮肤分泌大量的发痒因子(如Substance P)进而导致持续抓痒的行为产生;故会造成皮肤皮层持续被破坏,导致皮层有裂隙引起皮肤保湿性大幅地下降,严重的则会造成伤口的产生。图9为皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)对异位性湿疹的发痒因子(以物质P(substance P)做标记)的影响的染色结果;其中(A)为对照组(正常小鼠);(B)为异位性湿疹组(涂抹纯凝胶);和(C)为EXC-B治疗组(以50 $\mu\text{g}/0.2\text{ ml}$ Excavatolide B混合凝胶治疗)。在异位性湿疹组与对照组比较下,可以观察到所述异位性湿疹组的皮肤组织具有大量发痒因子(以substance P进行标记)表达,显示其会导致反复抓痒。然而,再给予EXC-B治疗后,明显地发现发痒因子(以substance P进行标记)显著地被抑制。由此结果可以得知EXC-B可以藉由减少发痒因子的分泌以减少异位性湿疹的反复性发痒,进一步地减少抓痒所导致的皮肤屏障破坏,达到改善异位性湿疹的病情。

[0068] 失调的皮肤屏障(skin barrier),也被认为是异位性湿疹最初发生的一种特征。已有研究指出皮肤屏障出现异常与前降解丝蛋白(pro-filaggrin)基因有关,其为皮肤屏障功能调节因子。因此当异位性湿疹病变时,其表达量会大幅下降。图10为皮草珊瑚内酯-B(EXC-B)对异位性湿疹的保湿性的影响的染色结果;其中(A)为异位性湿疹组(涂抹纯凝胶);和(B)为EXC-B治疗组(以50 $\mu\text{g}/0.2\text{ ml}$ Excavatolide B混合凝胶治疗)。在异位性湿疹组中,可发现异位性湿疹会导致皮肤屏障功能调节因子(以降解丝蛋白(filaggrin)作标记)的下降;但再给予EXC-B治疗后,可以发现原本皮肤屏障功能调节因子的下降表达可以被回复。由此结果可以得知EXC-B能够改善异位性湿疹的皮肤屏障失调,使皮肤回复至屏障功能较佳的状态,达到缓解异位性湿疹。

[0069] 虽然本发明已以较佳实施例揭露如上,但其并非用以限定本发明。本领域的普通技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,所作的改变或修饰,均属本发明的保护范围。

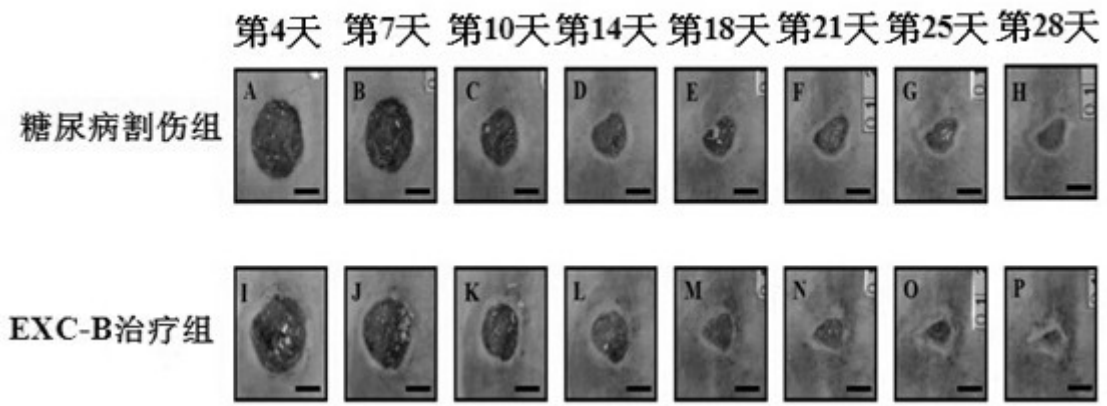


图1

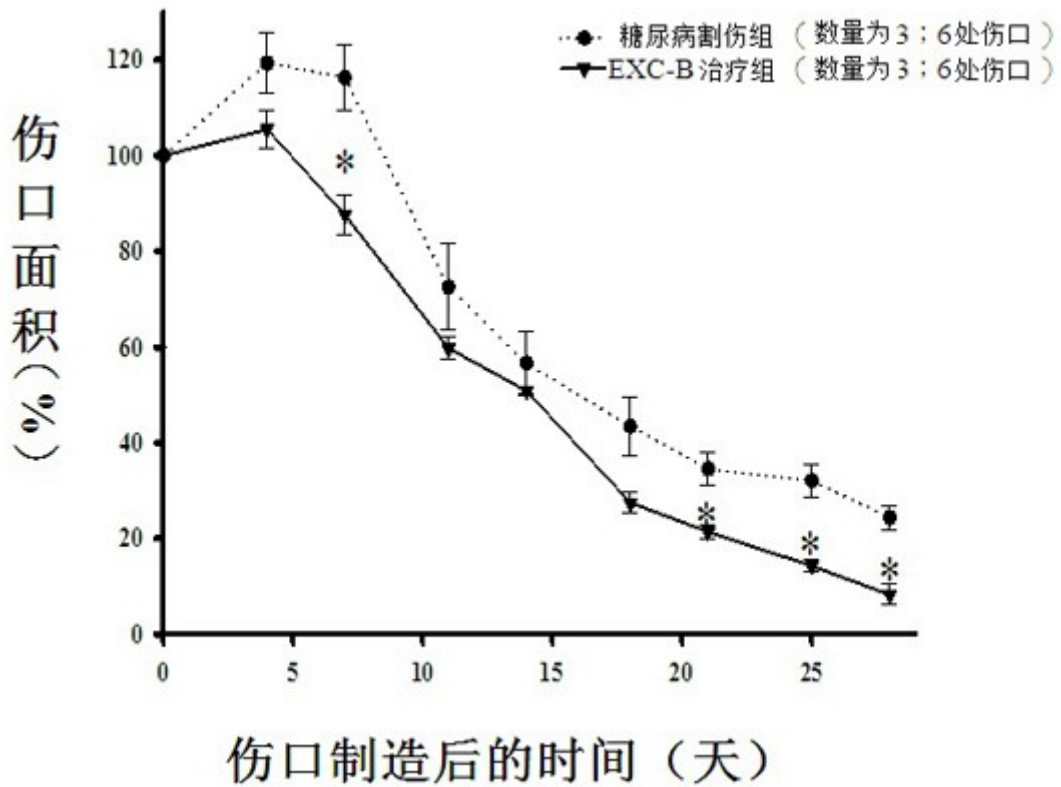


图2

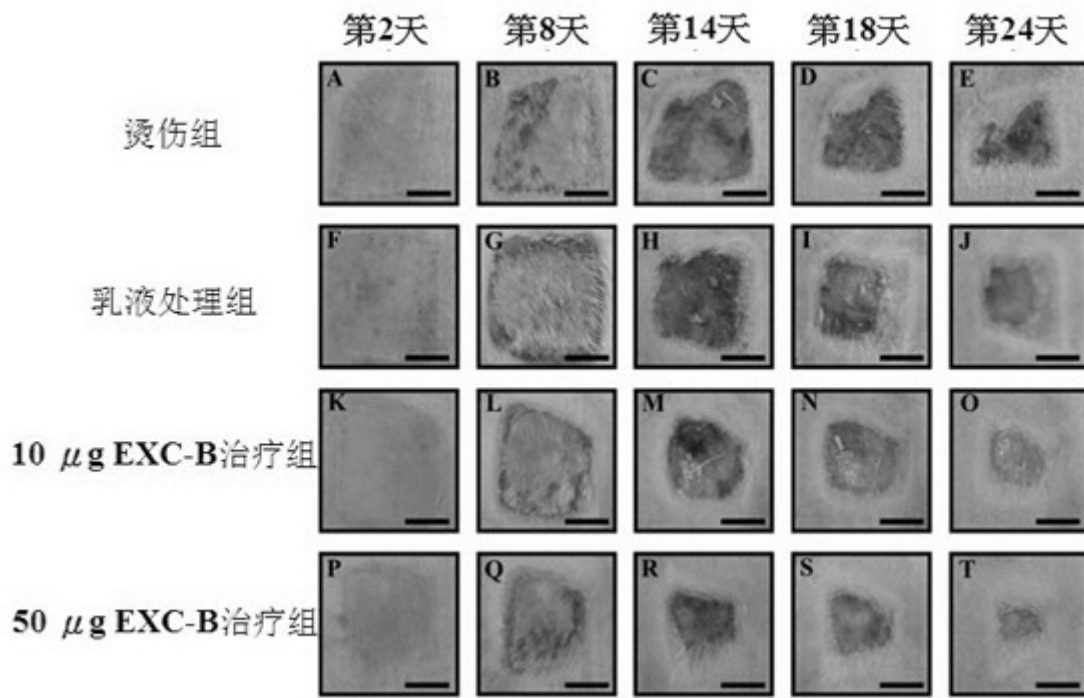


图3

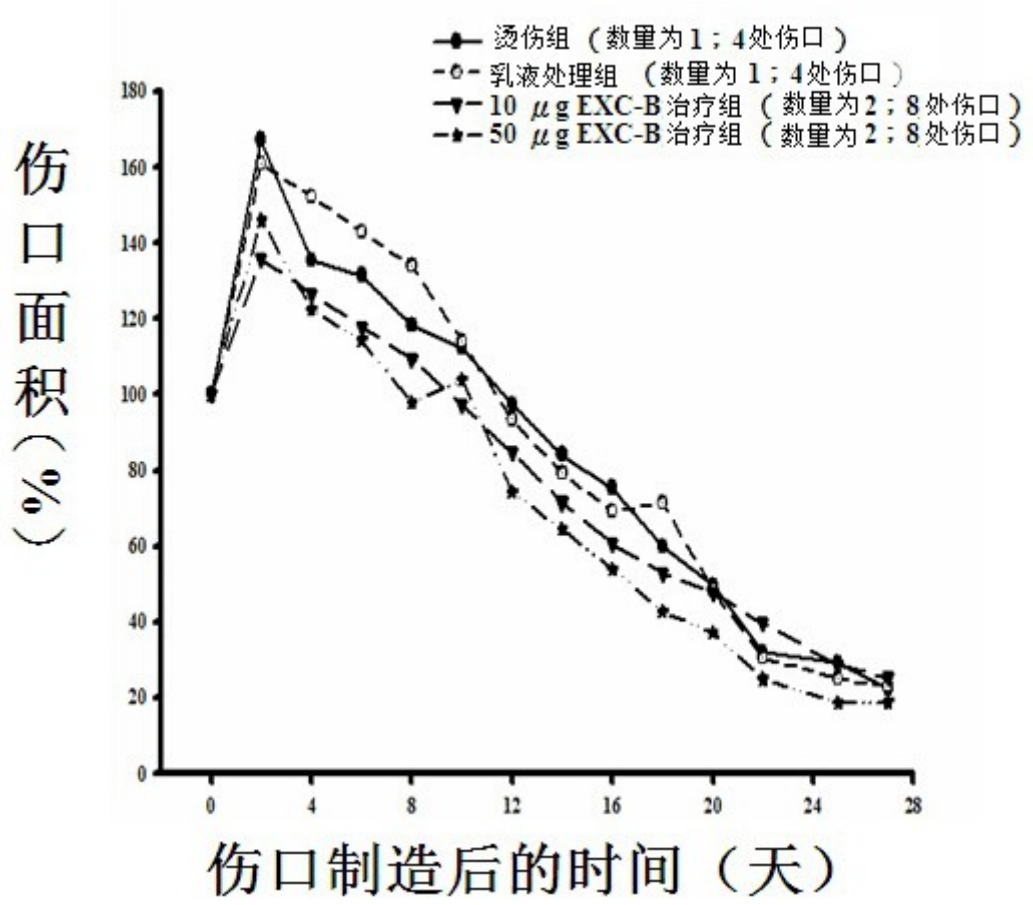


图4(A)

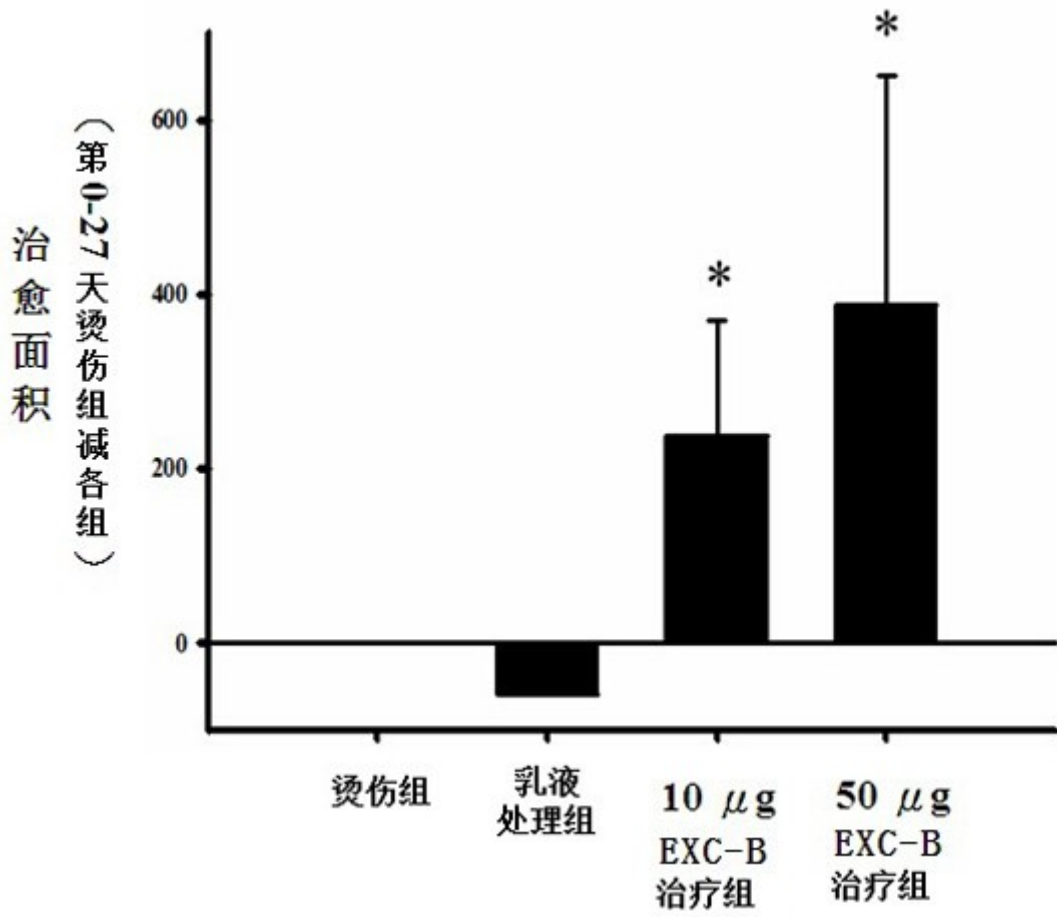


图4(B)

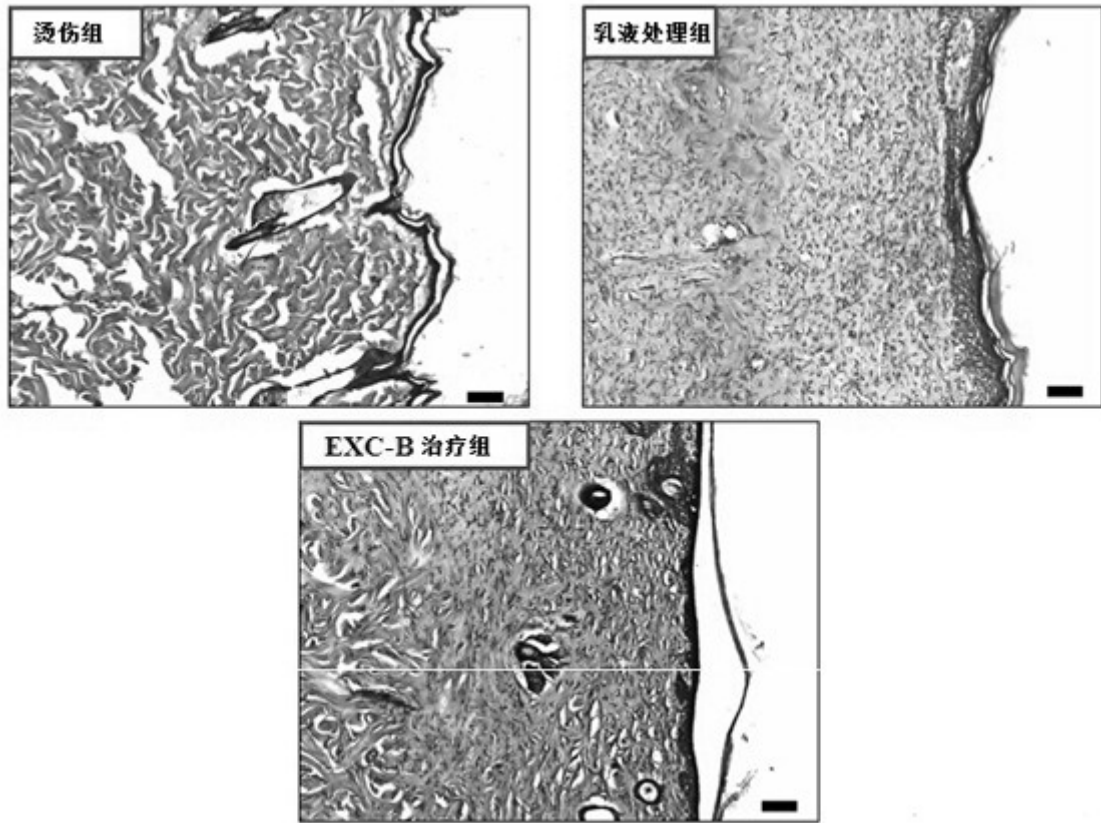


图5

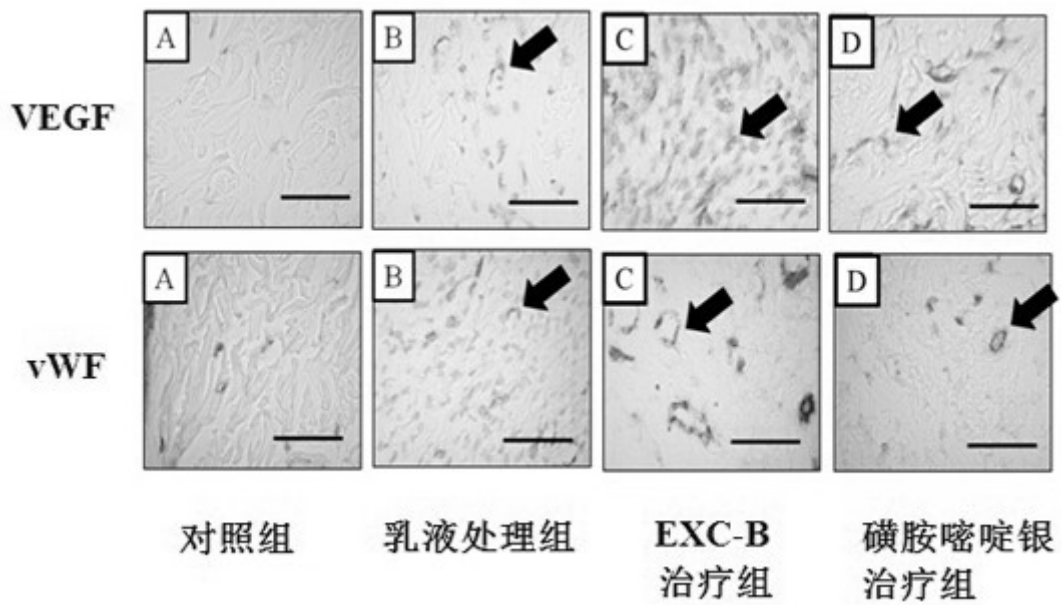


图6

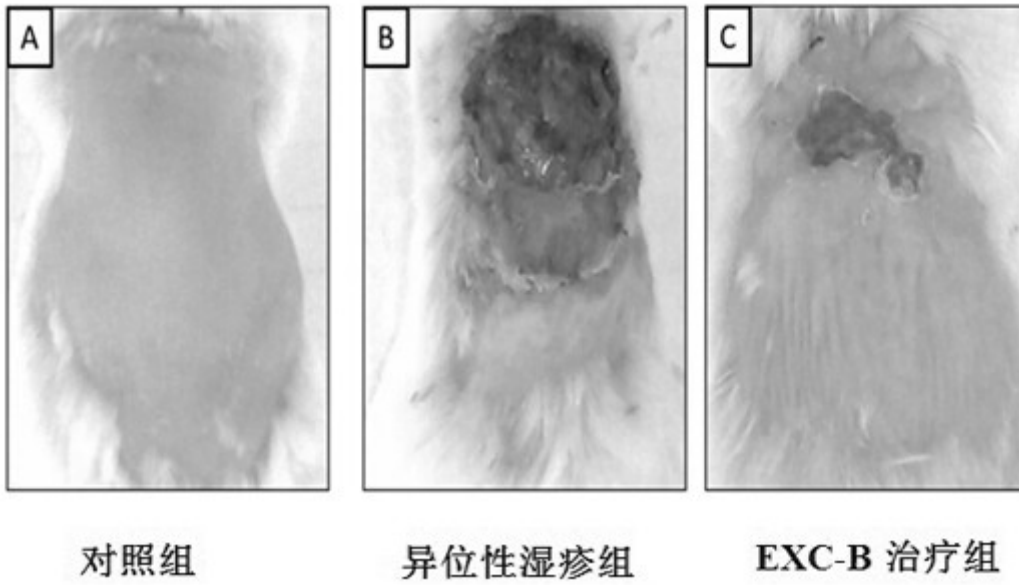


图7

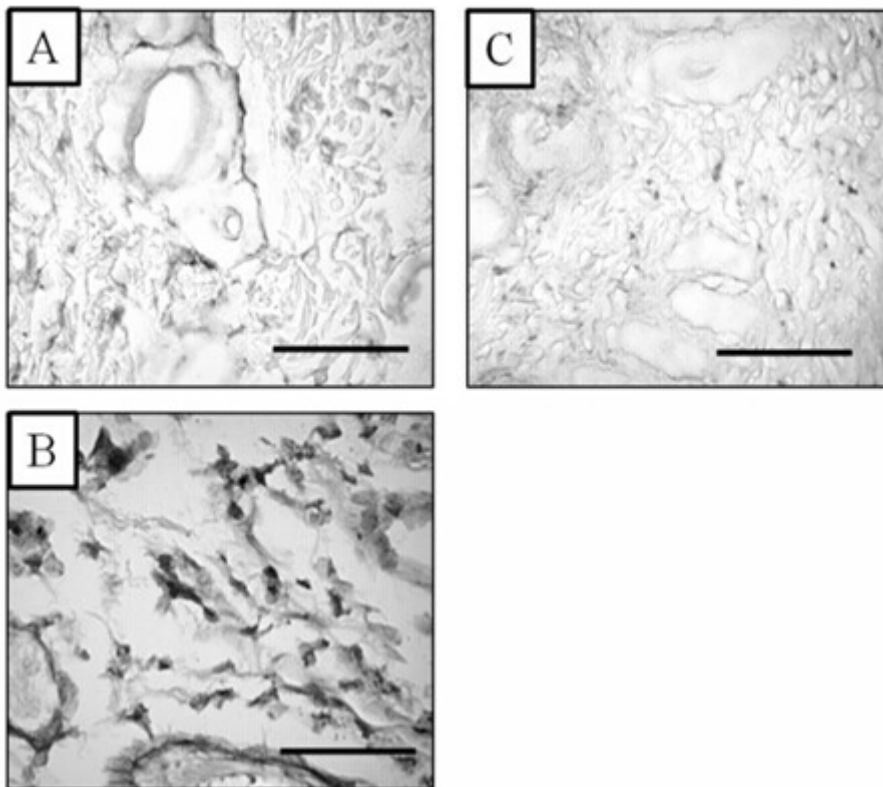


图8

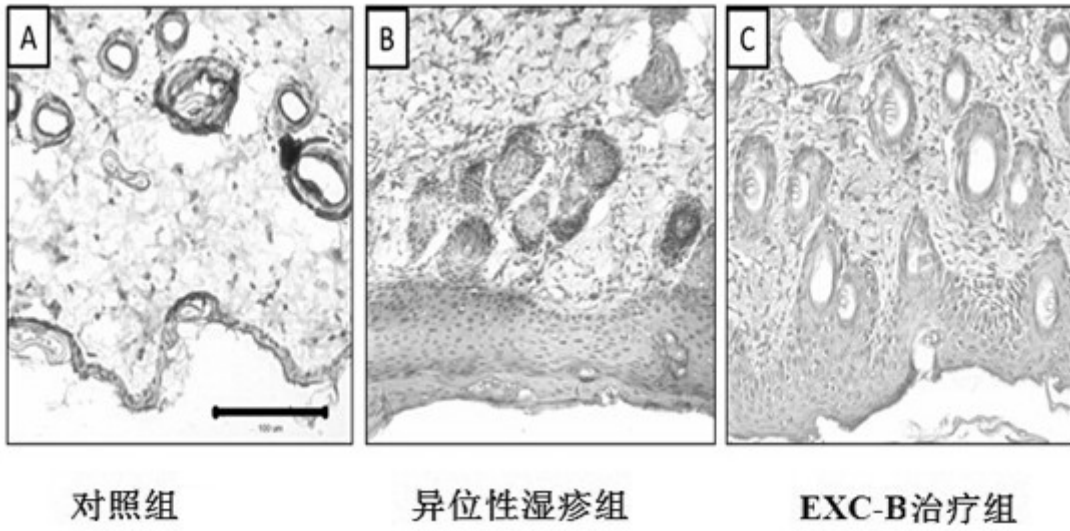


图9

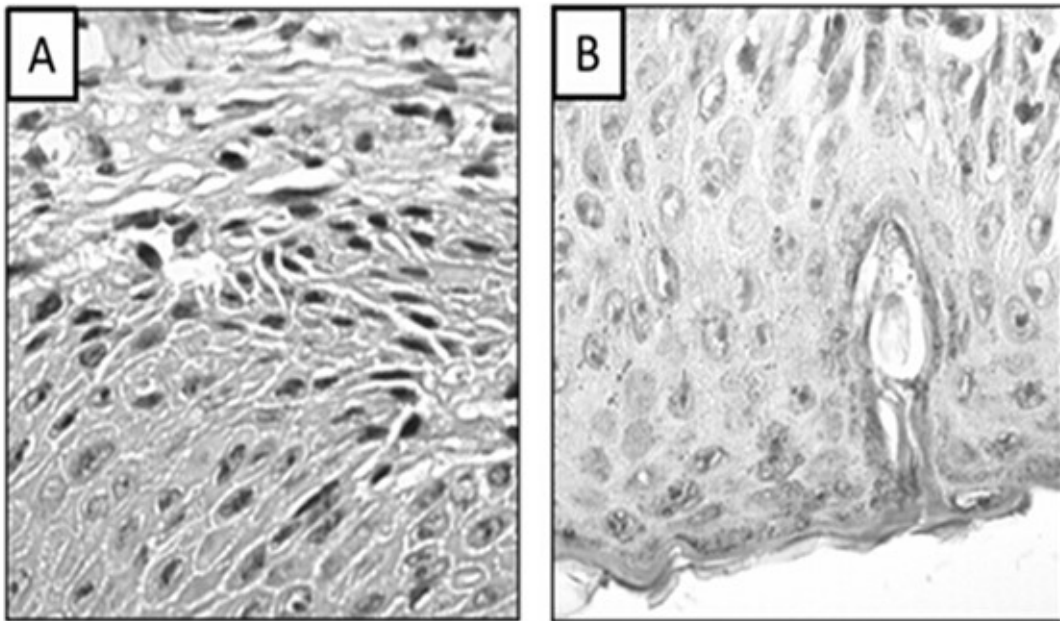


图10

Abstract

The present invention provides a use of a composition for preparing a drug for treating abnormal angiogenesis, wherein the composition comprises an Excavatolide B.