



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112618552 B

(45) 授权公告日 2021.11.23

(21) 申请号 202011608792.2

A23L 33/00 (2016.01)

(22) 申请日 2020.12.30

A23L 31/00 (2016.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 程婷

申请公布号 CN 112618552 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(73) 专利权人 首都医科大学

地址 100069 北京市丰台区右安门外西头条10号

专利权人 首都医科大学附属北京安定医院

(72) 发明人 杜静 阚伟京 王刚

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

代理人 瞿晓晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

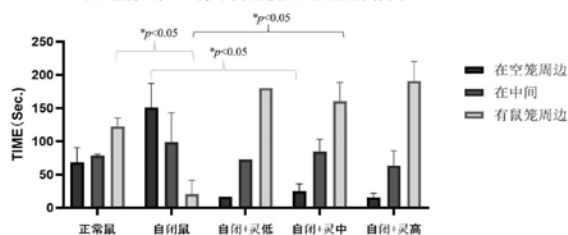
(54) 发明名称

灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用

(57) 摘要

本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用,特别涉及制药领域。本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用,所述灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物可以显著改善动物的社会交互行为且无副作用,因此本发明所述灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物能够用于治疗和改善自闭症。

灵芝酸A对VPA诱导自闭模型鼠的治疗作用



1. 灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物作为唯一活性成分在制备治疗自闭症药物中的应用,其特征在于,所述灵芝酸A衍生物为灵芝酸A与药学上可接收的盐。

2. 根据权利要求1所述应用,其特征在于,所述药物的剂型包括片剂、胶囊、乳液或注射液。

3. 根据权利要求2所述应用,其特征在于,当所述药物的剂型为片剂时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/片;当所述药物的剂型为胶囊时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/粒;当所述药物的剂型为乳液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/ml;当所述药物的剂型为注射液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/针剂。

4. 根据权利要求3所述应用,其特征在于,当所述药物的剂型为片剂时,所述药物的有效成分含量为0.5~150mg/片;当所述药物的剂型为胶囊时,所述药物的有效成分含量为0.5~150mg/粒;当所述药物的剂型为乳液时,所述药物的有效成分含量为0.5~150mg/ml;当所述药物的剂型为注射液时,所述药物的有效成分含量为0.5~150mg/针剂。

5. 根据权利要求4所述应用,其特征在于,当所述药物的剂型为片剂时,所述药物的有效成分含量为1~100mg/片;当所述药物的剂型为胶囊时,所述药物的有效成分含量为1~100mg/粒;当所述药物的剂型为乳液时,所述药物的有效成分含量为1~100mg/ml;当所述药物的剂型为注射液时,所述药物的有效成分含量为1~100mg/针剂。

6. 根据权利要求1~5任一项所述应用,其特征在于,所述药物还包括药学上可接受的辅料。

灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域,特别是涉及灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用。

背景技术

[0002] 自闭症谱系障碍(ASD,又称孤独症)是一种神经发育障碍疾病,主要表现就是社交功能的障碍,可以伴随着明显的、刻板的行为和狭窄的兴趣范围。遗传学在自闭症的病因中起着关键作用,且与发育早期环境因素有关。自闭症已然成为迫切关注的公共健康问题。

[0003] 遗憾的是,目前临床上尚无针对自闭症的治疗药物,在患者出现相应症状时主要利用抗抑郁药物或抗精神病药物进行控制,但副作用显著,严重影响病患的生活质量。

发明内容

[0004] 为了解决上述问题,本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用。本发明所述灵芝酸A能够用于治疗和改善自闭症患者,显著改善了动物的社会交互行为且副作用小。

[0005] 为了实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0006] 本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用。

[0007] 优选的,所述灵芝酸A衍生物包括灵芝酸A与药学上可接收的盐、酯或糖化合成的甙。

[0008] 本发明提供了一种治疗自闭症的药物,所述药物的有效成分包括灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物。

[0009] 优选的,所述药物的剂型包括片剂、胶囊、乳液或注射液。

[0010] 优选的,当所述药物的剂型为片剂时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/片;当所述药物的剂型为胶囊时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/粒;当所述药物的剂型为乳液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/ml;当所述药物的剂型为注射液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/针剂。

[0011] 优选的,所述药物还包括药学上可接受的辅料。

[0012] 本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备具有神经保健作用的药食同源食品中的应用。

[0013] 本发明提供了一种具有神经保健作用的药食同源食品,所述药食同源食品的有效成分包括灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物。

[0014] 优选的,所述药食同源食品包括保健品。

[0015] 有益效果:本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用,本发明所述灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物能够用于治疗和改善自闭症患者,显著改善了动物的社会交互行为,灵芝酸A是中药灵芝中灵芝三萜的主要成份,从真菌(Fungus)多孔菌科(Polyporaceae)灵芝属(Ganoderma Karst.)的赤芝(Ganoderma lucidum karst)中分

离出的三萜化合物中的一种,能长期被人类服用,它的毒副作用至今未见报道,可见灵芝酸A具有安全性高、副作用小的优势。实验结果表明:本发明所述灵芝酸A在自闭症大鼠中使用后,能够明显改善自闭症大鼠的社会交互活动。

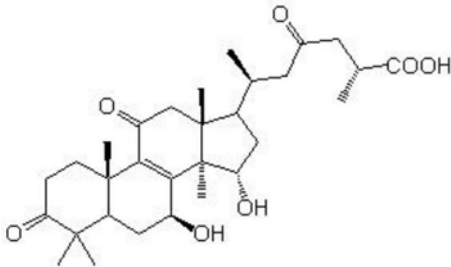
附图说明

[0016] 图1为灵芝酸A对VPA诱导自闭模型鼠的治疗作用,其中正常鼠为正常对照组,自闭鼠为自闭对照组,自闭+灵低为处理1组,自闭+灵中为处理2组,自闭+灵高为处理3组。

具体实施方式

[0017] 本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用。在本发明中,所述灵芝酸A衍生物包括灵芝酸A与药学上可接收的盐、酯或糖化合成的甙。在本发明中,所述灵芝酸A优选购自上海昌蔚实业有限公司,货号CWN 0929;所述灵芝酸A的化学式优选如式1所示:

[0018]



式 I。

[0019] 本发明实施例中,通过动物模型试验证明,所述灵芝酸A在自闭症大鼠中使用后,能够明显改善自闭症大鼠的社会交互活动,可见所述灵芝酸A显著改善了动物的社会交互行为,而且用量极低,副作用小,因此可将所述灵芝酸A用来制备治疗自闭症患者的药物,用于治疗和改善自闭症。

[0020] 本发明提供了一种治疗自闭症的药物,所述药物的有效成分包括灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物。在本发明中,所述药物的有效成分(灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物)含量优选为0.01%~100%,更优选为0.1~99%,最优选为1~95%。在本发明中,所述药物的剂型优选包括片剂、胶囊、乳液或注射液。在本发明中,当所述药物的剂型为片剂时,所述药物的有效成分含量优选为0.05~200mg/片,更优选为0.5~150mg/片,最优选为1~100mg/片;当所述药物的剂型为胶囊时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/粒,更优选为0.5~150mg/粒,最优选为1~100mg/粒;当所述药物的剂型为乳液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/ml,更优选为0.5~150mg/ml,最优选为1~100mg/ml;当所述药物的剂型为注射液时,所述药物的有效成分含量为0.05~200mg/针剂,更优选为0.5~150mg/针剂,最优选为1~100mg/针剂。在本发明中,所述药物优选还包括药学上可接受的辅料。

[0021] 本发明利用所述药物治疗自闭症时,推荐用量以人体重量计,每天灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物的用量优选为0.05~200mg/kg,更优选为0.5~150mg/kg,最优选为1~100mg/kg。

[0022] 本发明提供了灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备具有神经保健作用的药食同源

食品中的应用。

[0023] 本发明提供了一种具有神经保健作用的药食同源食品,所述药食同源食品的有效成分包括灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物。在本发明中,所述药食同源食品优选包括保健品。

[0024] 为了进一步说明本发明,下面结合附图和实施例对本发明提供的灵芝酸A或灵芝酸A的衍生物在制备治疗自闭症药物中的应用进行详细地描述,但不能将它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0025] 实施例1

[0026] 建立成年雌性VPA诱导的自闭症大鼠动物模型

[0027] 参考《A Systematic Review of the Valproic-Acid-Induced Rodent Model of Autism》(Chaliha D,Albrecht M,Vaccarezza M,et al.Developmental Neuroscience, 2020,42 (1) :1-37),在WistarKyoto八周大雌鼠受孕后12.5d注射丙戊酸(VPA) 600mg/kg,出生的鼠就是VPA诱导的自闭症鼠;正常怀孕大鼠,未经VPA注射的则为正常鼠。

[0028] 实施例2

[0029] 参考《Behavioural phenotyping assays formouse models ofautism》(Silverman J L,Yang M, Lord C,et al.Nature Reviews Neuroscience,2010,11(7) : 490-502),WistarKyoto八周大雌鼠,受孕后12.5d注射丙戊酸(VPA) 600mg/kg。大鼠出生后25d(约相当于人类的4岁)开始注射灵芝酸A,注射量为:低剂量1.25mg/kg、中剂量2.5mg/kg和高剂量5mg/kg。连续注射7d后进行三箱社会交互动物实验,依次记为处理1组、处理2组和处理3组,同时设置自闭对照组和正常对照组,自闭对照组大鼠和正常对照组大鼠均注射生理盐水+1%DMSO(常温下体积浓度比为1%的DMSO),确定灵芝酸A对自闭症动物社交行为的调节作用。

[0030] 第一阶段:对测试大鼠进行5min的习惯化训练进入所有3个空房间,即在开放两侧的入口状态下,将测试大鼠轻轻放入中间的腔室,让其在三个腔室内自由活动5min,适应并习惯所在环境。如果在习惯化过程中检测到对右室或左室的先天偏好,测试环境将重新组织以使光照水平、附近的物体等均衡。

[0031] 第二阶段:将一个空鼠笼和有鼠笼被放置在两个侧腔中,被测试大鼠被短暂地限制在中间的腔室中。之后将两个侧门同时被提起,测试大鼠可以进入所有三个房间4.5min,并录像。自动计算在每个鼠笼周围和在中间的时间。

[0032] 在本次调查中,第二阶段的测试大鼠如在装有新老鼠笼周边所花的时间比在空鼠笼周边里花的时间的时间更长,则认为成年雄性鼠表现出社交能力。

[0033] 对测试大鼠在每个鼠笼和中间的时间进行调查,调查数据见表1和图1所示。

[0034] 表1第二阶段实验数据

分组	总时间 (S)	无鼠笼 (S)	在中间 (S)	有鼠笼 (S)
自闭对照组	270	83	187	0
	270	160	48	62
	270	209	61	0
处理 1 组	270	17	73	180
处理 2 组	270	26	109	135
	270	22	94	154
	270	0	29	241
	270	53	106	111
处理 3 组	270	22	86	162
	270	9	41	220
正常对照组	270	69	68	133
	270	5	133	132
	270	134	38	98
	270	29	131	110
	270	41	54	175
	270	133	49	88

[0036] 由表1和图1可知,在第二阶段,灵芝酸A中剂量注射大鼠在装有新老鼠笼周围所花的时间 ($160.25 \pm 43.9s, N=4$) 和正常对照组相比,显著增多 ($p < 0.01$),低剂量和高剂量都具有很好的治疗自闭症的趋势。

[0037] 对表1中的数据进行方差分析,分析结果见表2和表3。

[0038] 表2正常对照组与自闭对照组在有鼠笼接触时间的分析

		莱文方差等同性检验		平均值等同性 t 检验					
		F	显著性	t	自由度	Sig. (双尾)	平均值差值	标准误差差值	差值 95%置信区间
无鼠笼	假定等方差	0.007	0.937	2.033	7	0.082	82.167	40.416	-13.402
	不假定等方差			1.917	3.546	0.137	82.167	42.873	-43.132
中间笼	假定等方差	2.754	0.141	0.515	7	0.622	19.833	38.485	-71.170
	不假定等方差			0.417	2.629	0.708	19.833	47.571	-144.393
有鼠笼	假定等方差	0.102	0.759	-4.417	7	0.003	-102.000	23.093	-156.606
	不假定等方差			-4.197	3.612	0.017	-102.000	24.301	-172.428

[0040] 由表2记载的数据可知,大鼠在出生后32d,VPA诱导的自闭症鼠在装有新老鼠笼周

边所花的时间 ($20.67 \pm 20.67s, N=3$) 和与出生32d的正常大鼠 (与VPA诱导的自闭症鼠同时出生) 相比 ($122.67 \pm 12.785s, N=6$) 显著减少 ($p < 0.05$), 即自闭症造模成功。

[0041] 表3处理2组与自闭对照组在有鼠笼接触时间的分析

		莱文方差等同性检验		平均值等同性 t 检验					
		F	显著性	t	自由度	Sig. (双尾)	平均值差值	标准误差差值	差值95%置信区间
[0042] 无鼠笼	假定等方差	3.176	0.135	3.770	5	0.013	125.417	33.270	39.894
	不假定等方差			3.279	2.355	0.065	125.417	38.249	-17.527
中间笼	假定等方差	3.275	0.130	0.328	5	0.756	14.167	43.234	-96.970
	不假定等方差			.294	2.724	0.790	14.167	48.141	-148.203
有鼠笼	假定等方差	0.416	0.547	-3.702	5	0.014	-139.583	37.705	-236.506
	不假定等方差			-3.982	4.943	0.011	-139.583	35.057	-230.013

[0043] 由表3记载的数据可知, 灵芝酸A中剂量注射大鼠在装有新老鼠笼周围所花的时间 ($160.25 \pm 28.318s, N=4$) 和自闭对照组相比, 显著增多 ($p=0.014 < 0.05$), 与无鼠笼接触时间 ($25.25 \pm 10.873s$) 和自闭对照组 ($150.67 \pm 36.671s$) 相比, 显著减少 ($p=0.013 < 0.05$), 可见灵芝酸A中剂量对自闭症有良好的治疗效果。由上述记载的可知, 本发明所述灵芝酸A能够显著改善动物的社会交互行为, 且用量极低, 副作用小, 因此可将所述灵芝酸A用来制备治疗自闭症患者的药物, 用于治疗和改善自闭症。

[0044] 虽然本发明已以较佳的实施例公开如上, 但其并非用以限定本发明, 任何熟悉此技术的人, 在不脱离本发明的精神和范围内, 都可以做各种改动和修饰, 因此本发明的保护范围应该以权利要求书所界定的为准。

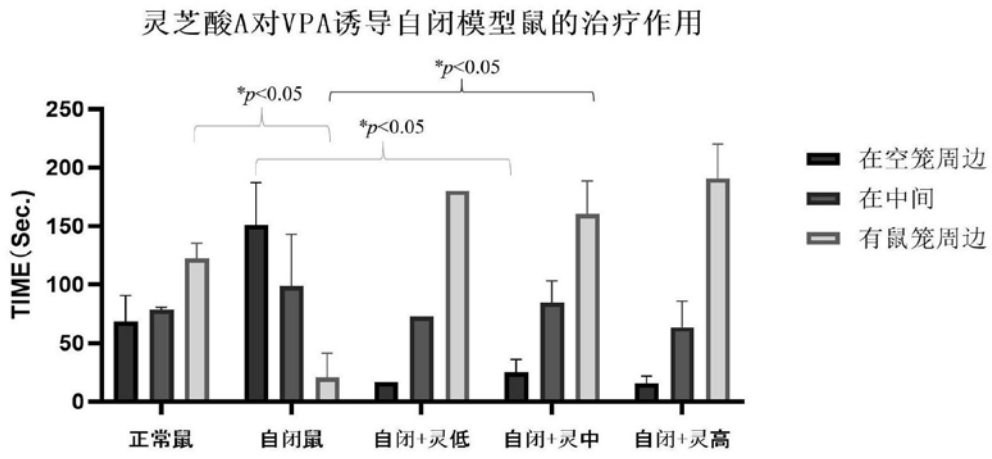


图1