

【11】證書號數：I561524

【45】公告日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 11 日

【51】Int. Cl. : C07D473/08 (2006.01) A61K31/522 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

發明

全 11 頁

【54】名稱：茶鹼類衍生物用於腦損傷誘導之神經性疾患

USE FOR BRAIN INJURY-INDUCED NEUROPATHIC DISEASES OF
XANTHINE DERIVATIVES

【21】申請案號：101140621

【22】申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 01 日

【11】公開編號：201418257

【43】公開日期：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

【72】發明人：吳炳男 (TW) WU, BIN NAN ; 陳英俊 (TW) CHEN, ING JUN

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY
高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：蔡清福

【56】參考文獻：

US 6979687B1

Chung, C.L., et al., " Assisted Peripheral Nerve Recovery by
KMUP-1, an Activator of Large-Conductance Ca(2+)-Activated
Potassium Channel, in a Rat Model of Sciatic Nerve Crush
Injury", Acta Neurochir., Oct. 2012, Vol.154, Issue 10, P.
1773-1779.

審查人員：簡正芳

[57]申請專利範圍

1. 一種組合物之用途，其係用於製備改善慢性神經性疾患之組合物，該組合物包含 7-[2-[4-(2-氯苯)哌嗪基]乙基]-1,3-二甲基黃嘌呤(7-[2-[4-(2-chlorophenyl)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethyl-xanthine(KMUP-1))。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中神經性疾患係包含中樞與周邊神經。
3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中神經性疾患係涉及損傷、發炎、疼痛。

圖式簡單說明

第一圖 腳底紅外線熱刺激儀評估藥物鎮痛 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(chronic constriction injury,CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5.n=5,5,6,5^{###}P<0.001 與手術控制組相比較。*P<0.05 和***P<0.001 在其對應時間點與 CCI 組相比較。

第二圖 機械性自動刺激分析儀評估鎮痛的效果 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組各組 n=5,5,6,5^{###}P<0.001 與手術控制組相比較。*P<0.05 和***P<0.001 在其對應時間點與 CCI 組相比較。

第三圖 環氧合酶含量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5.#P<0.05,##P<0.01,###P<0.001 與手術控制組相比較。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

(2)

第四圖 誘導型一氧化氮合酶含量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5. #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第五圖 神經型一氧化氮合酶含量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5. #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第六圖 磷酸化 p38/p38 總量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, ***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第七圖 磷酸化 ERK/ERK 總量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, ***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第八圖 磷酸化 JNK/JNK 總量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, ***P<0.001 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第九圖 細胞質磷酸化 I κ B α A-手術控制組(sham) B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5. ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, **P<0.01 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

第十圖 細胞核之 p65 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=5. ##P<0.01, ###P<0.001 與手術控制組相比較。 *P<0.05, **P<0.01 在其對應的時間點與 CCI 組相比較。

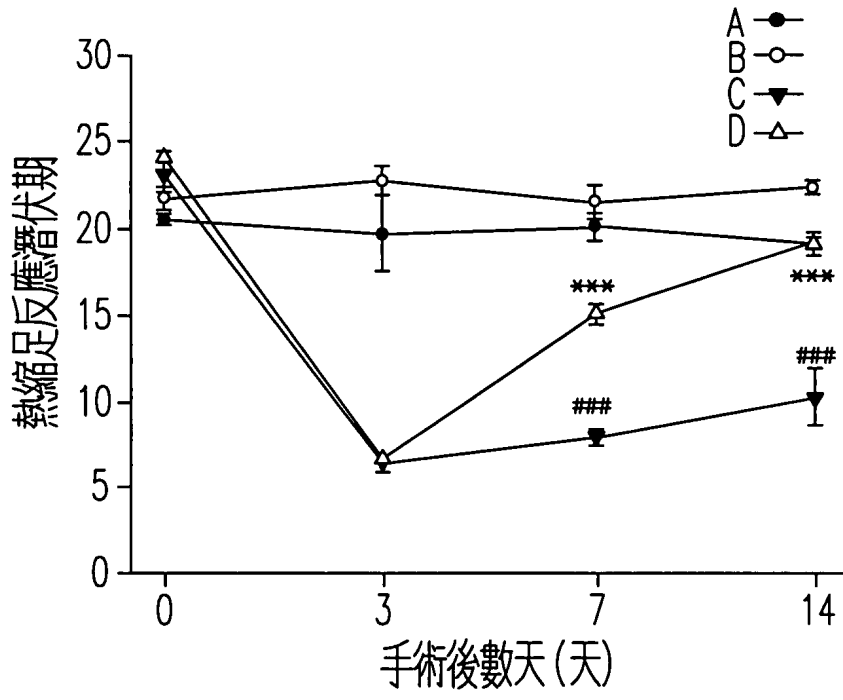
第十一圖 坐骨神經介白素-1 β 表現之含量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ###P<0.001 與手術控制組相比較。 ***p<0.001 與 CCI 組相比較。

第十二圖 坐骨神經腫瘤壞死因子- α 之含量 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ###P<0.001 與手術控制組相比較。 ***p<0.001 與 CCI 組相比較。

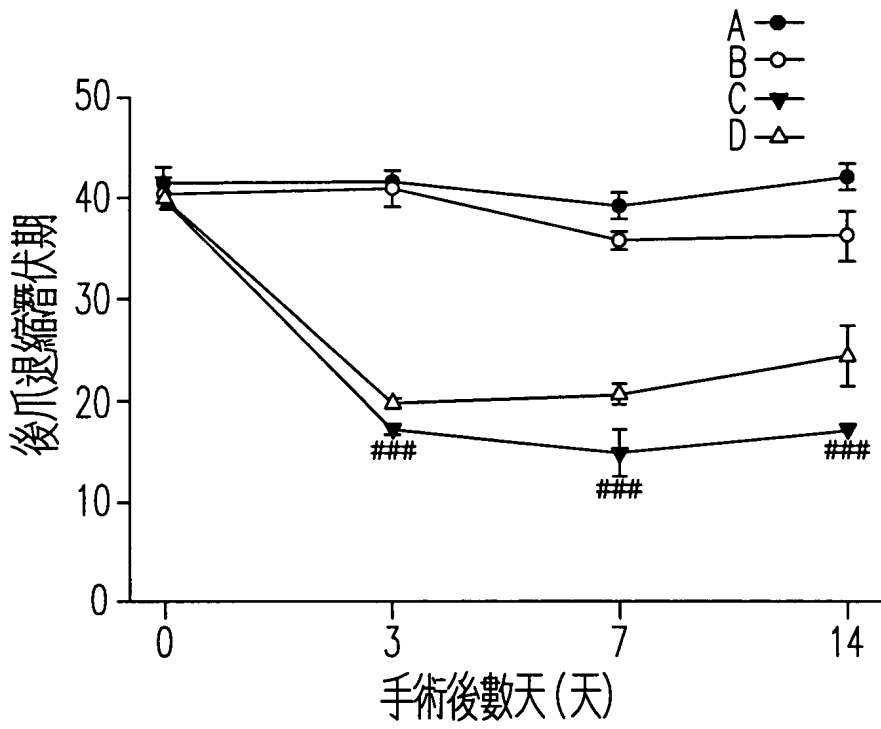
第十三圖 細胞質 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ###P<0.001 與手術控制組相比較。 ***p<0.001 與 CCI 組相比較。

第十四圖 細胞核 A-手術控制組(sham)B-手術控制組投予藥物 KMUP-1 組 C-慢性神經壓迫損傷(CCI)組 D-投與藥物的 CCI 組 n=4. ###P<0.001 與手術控制組相比較。 ***p<0.001 與 CCI 組相比較。

(3)

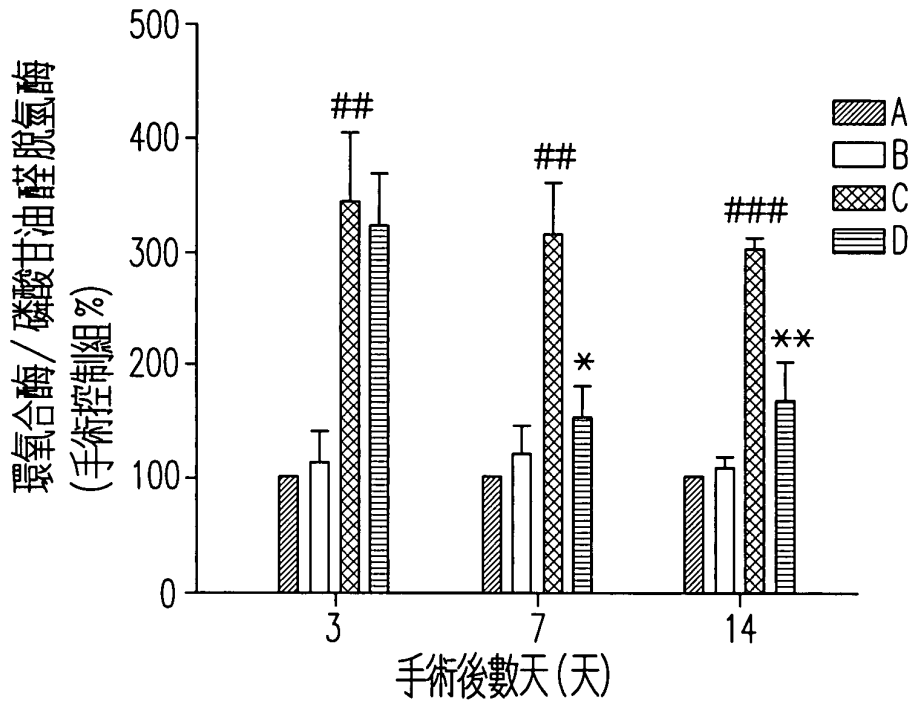


第一圖

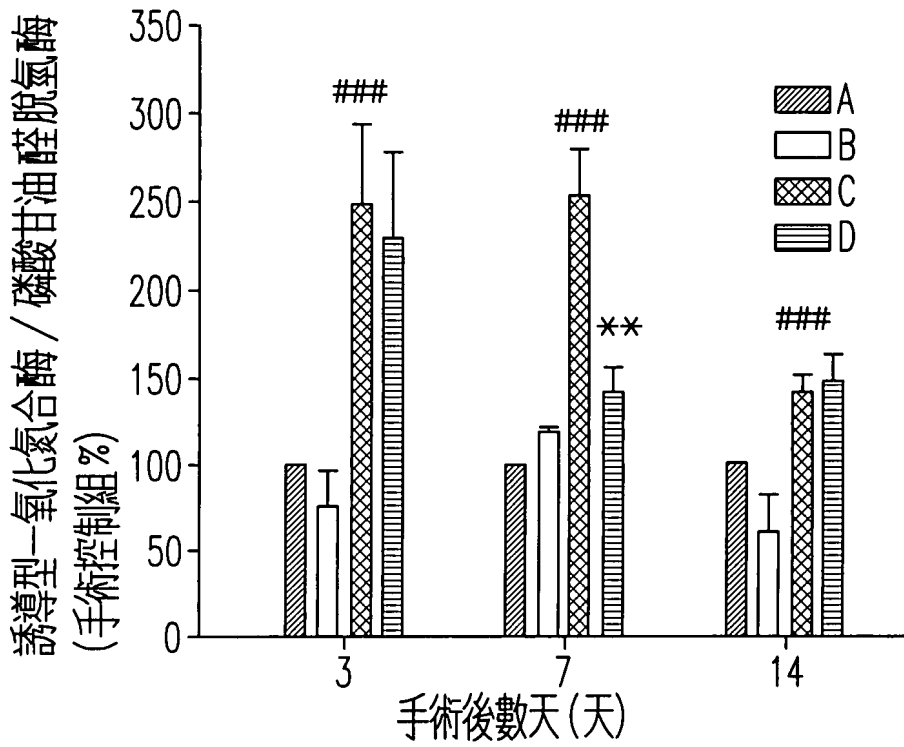


第二圖

(4)

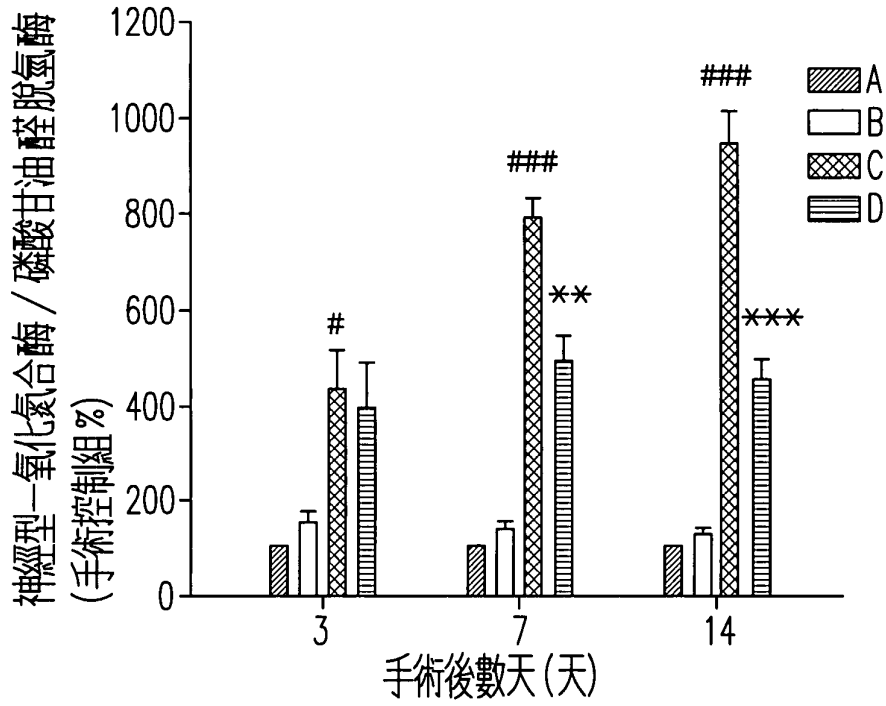


第三圖

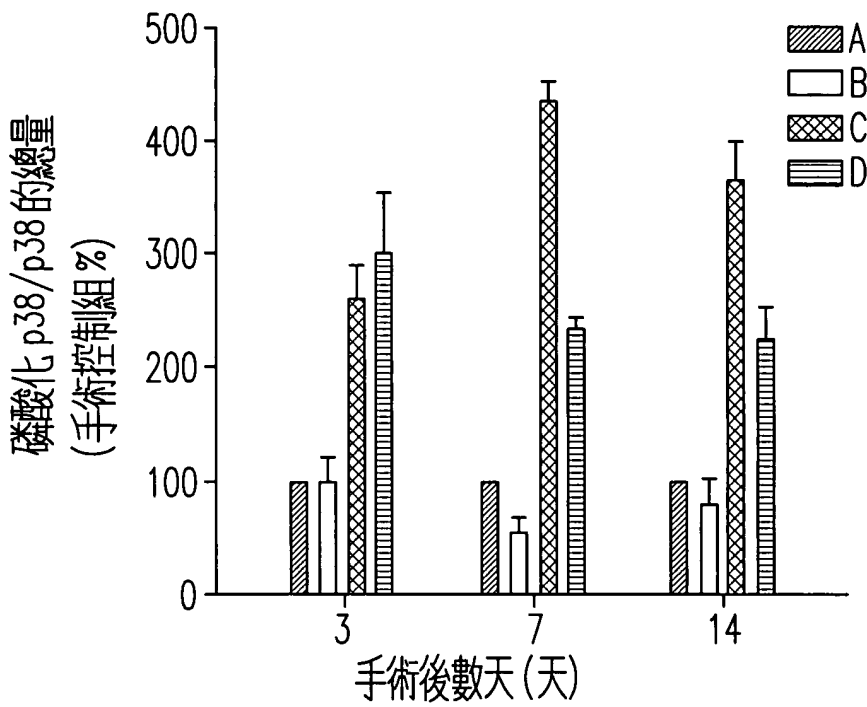


第四圖

(5)

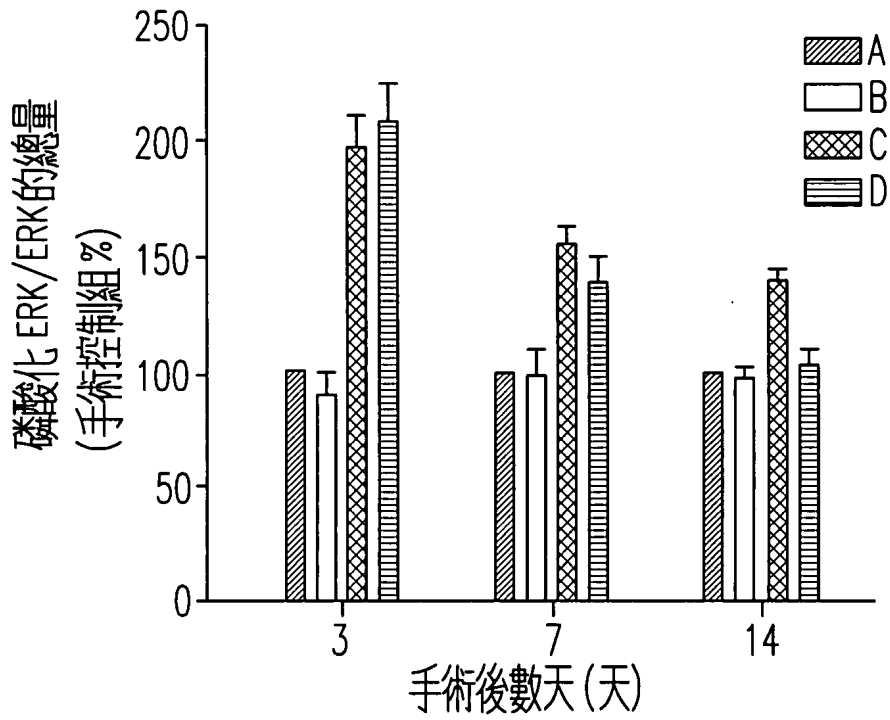


第五圖

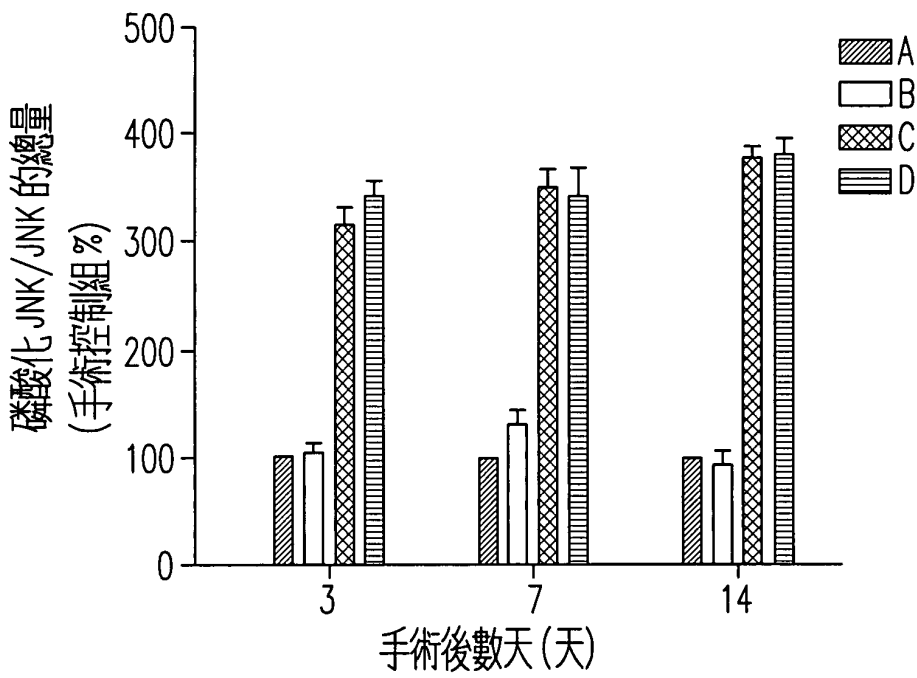


第六圖

(6)

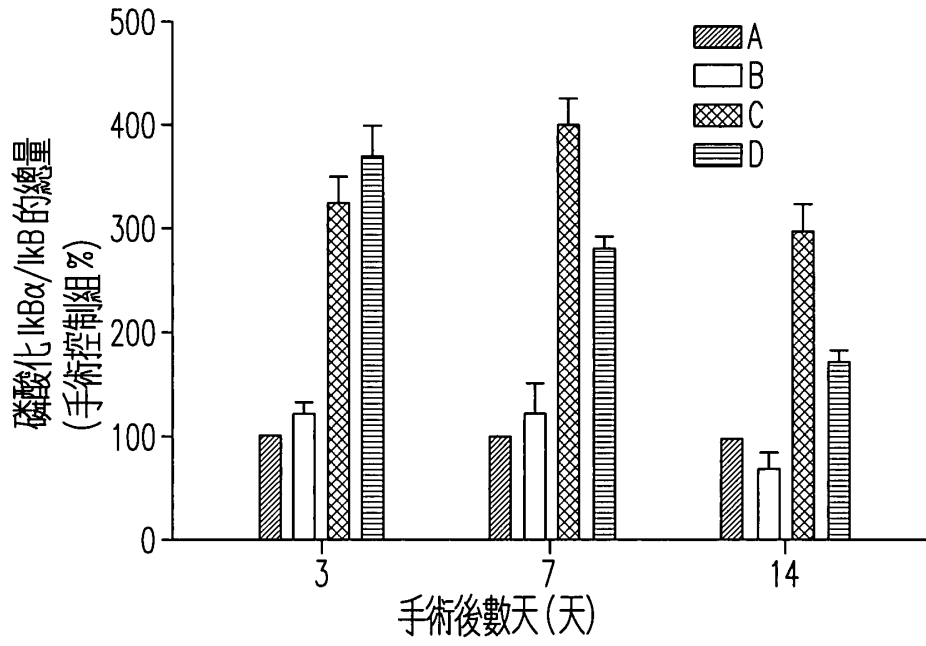


第七圖

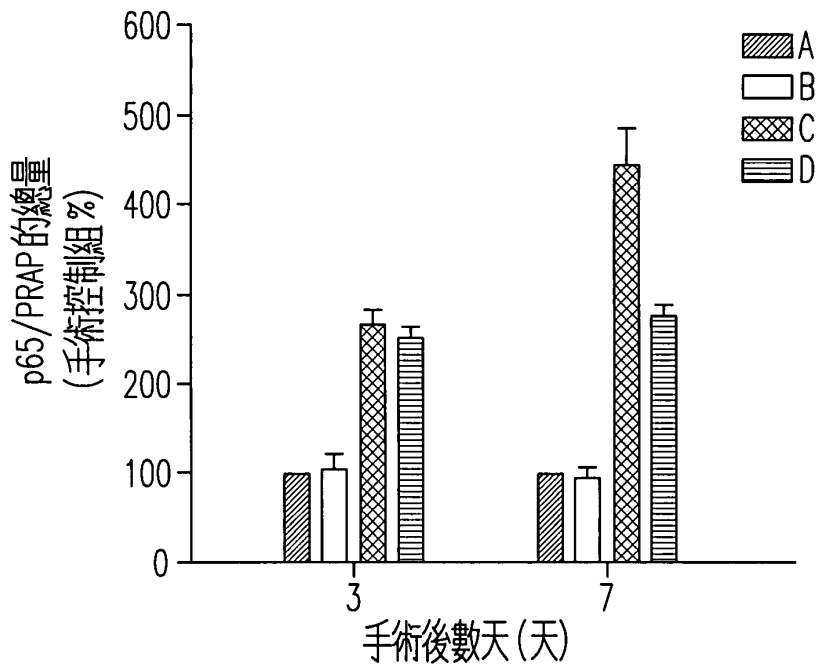


第八圖

(7)

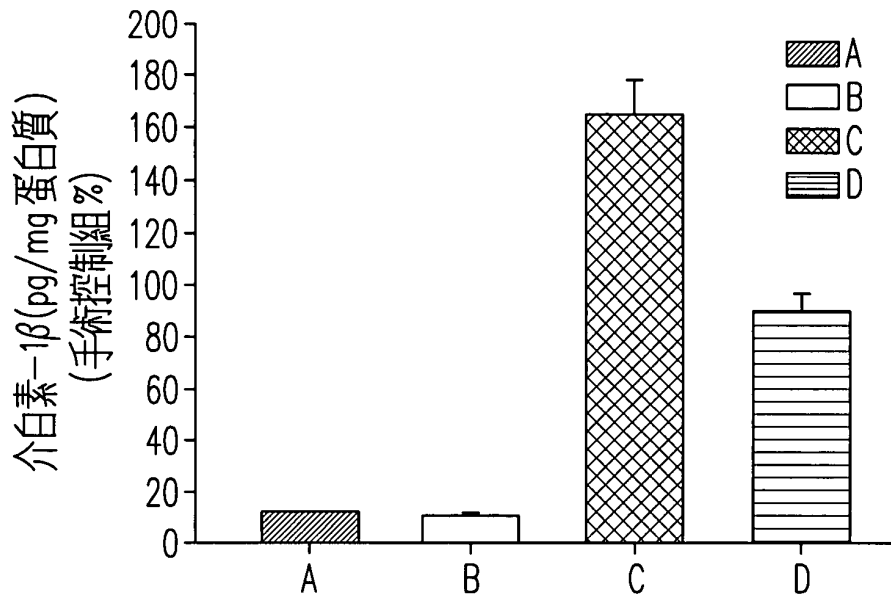


第九圖

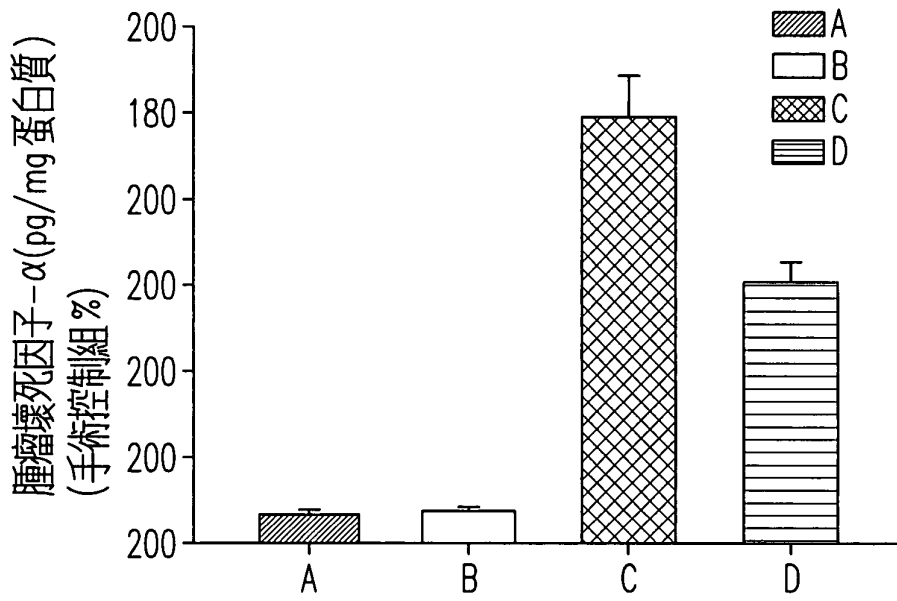


第十圖

(8)

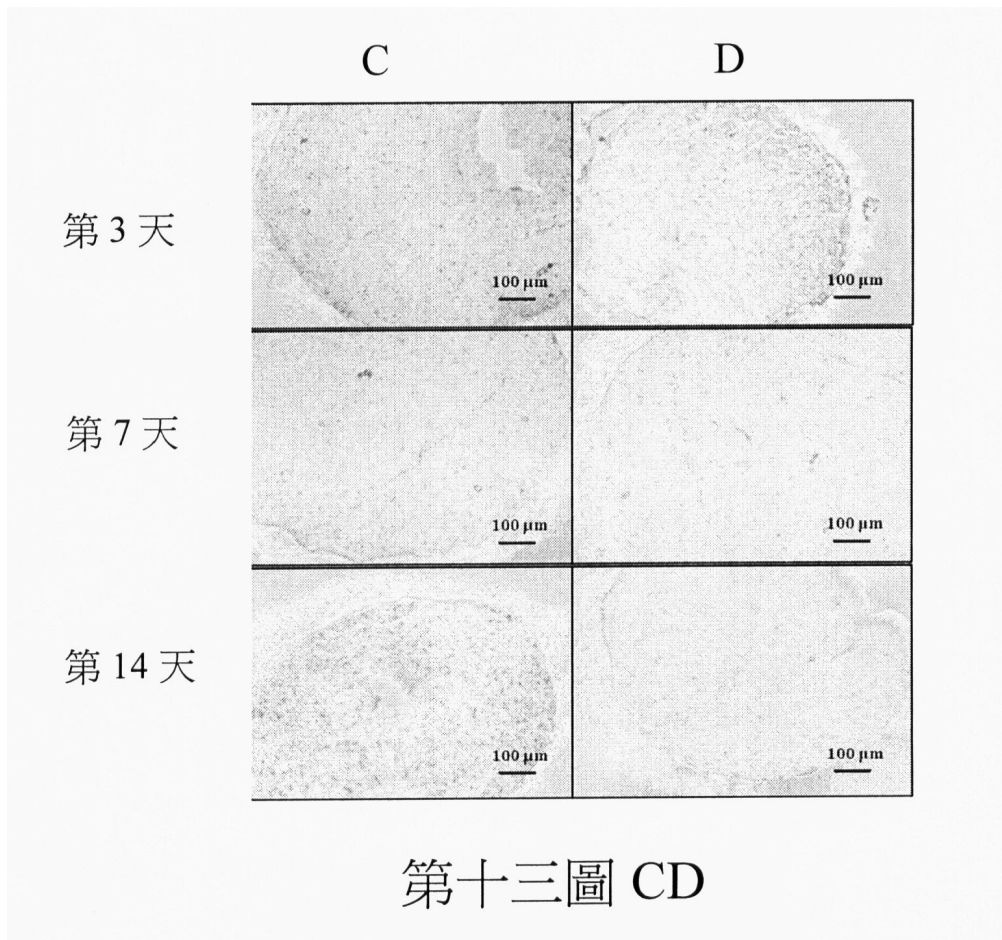
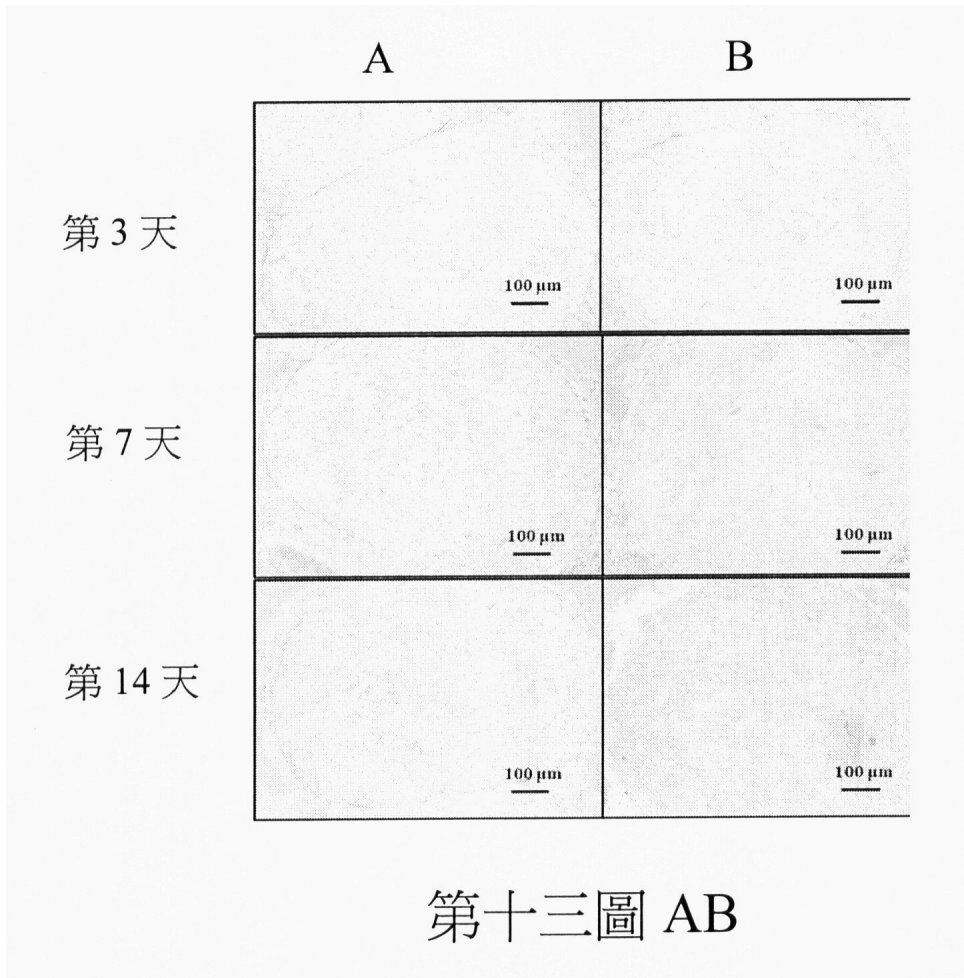


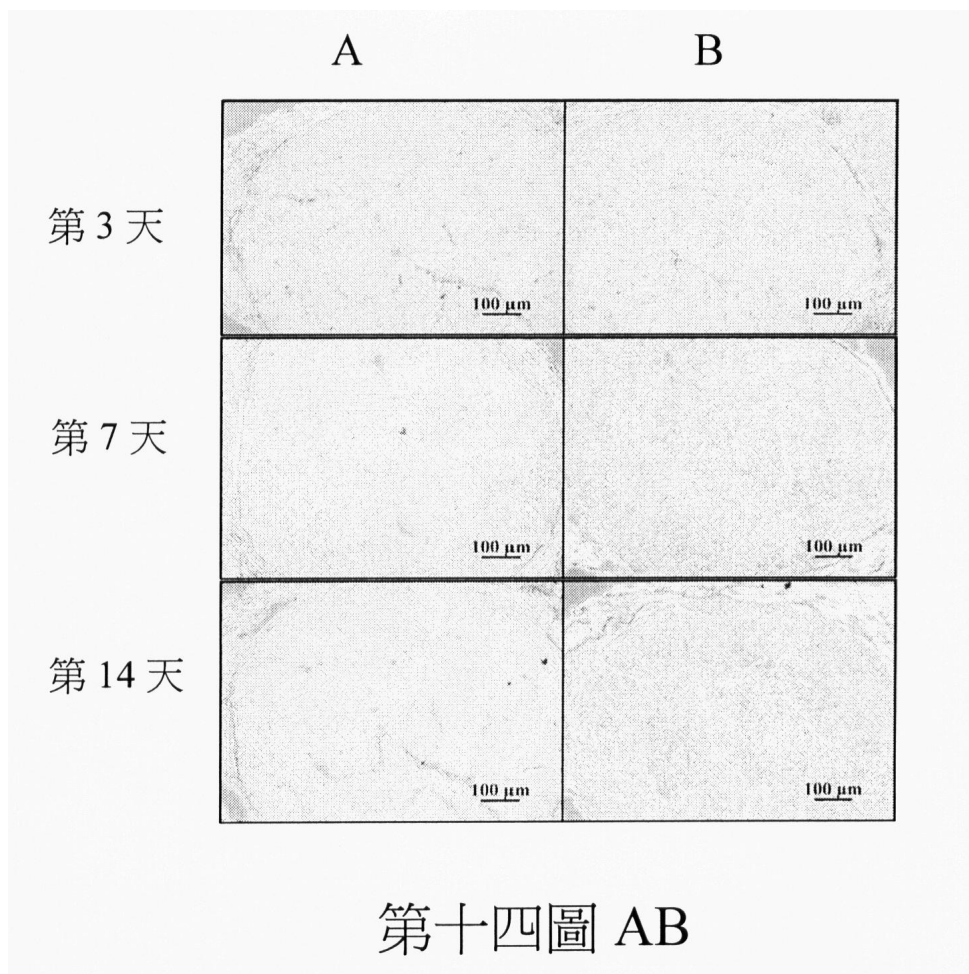
第十一圖

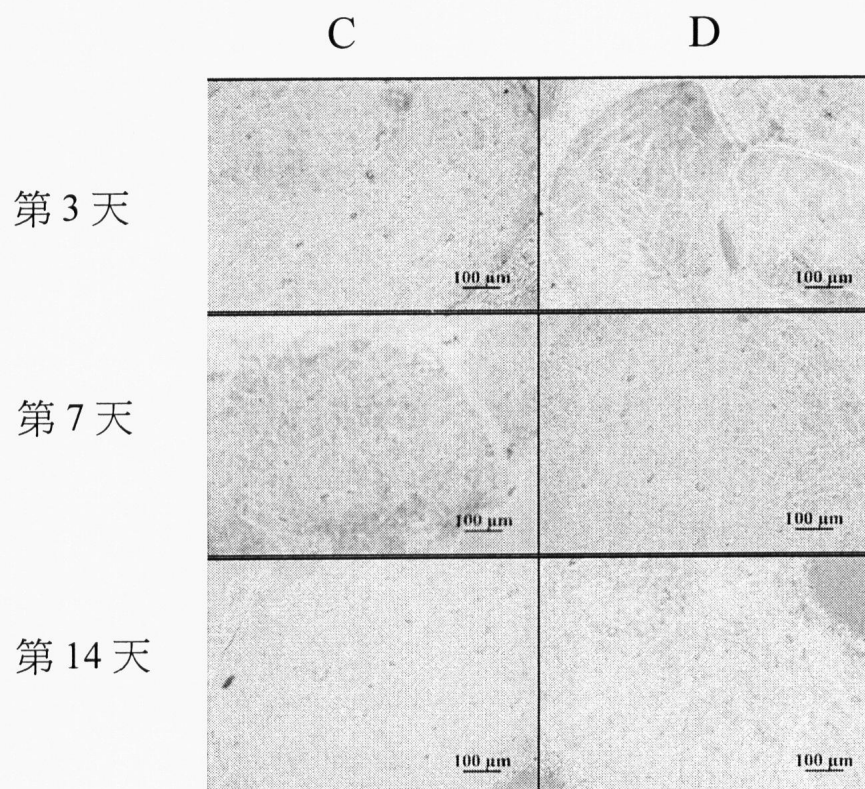


第十二圖

(9)







第十四圖 CD