

185467

公告本

申請日期	80.3.20
案號	80102232
類別	A61K 3/47, C07D 455/06

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱 創作	中文	甲狀腺機能亢進症治療劑
	英文	
二、發明人 創作	姓名	(1) 謝明村 (2) 吳龍源 (3) 賴貞秀 (4) 蔡輝彥 (5) 黃克峰
	籍貫 (國籍)	中華民國
	住、居所	(1) 台中市健行路401號 (2) 台北市延吉街270號6樓之2 (3) 台中縣沙鹿鎮中棲路200號 (4) 台中市西屯區文華路3-1號 (5) 台中市寧漢街85-6號3樓
三、申請人	姓名 (名稱)	行政院國家科學委員會
	籍貫 (國籍)	中華民國
	住、居所 (事務所)	台北市和平東路2段106號18樓
	代表人 姓名	夏漢民

經濟部中央標準局印製

裝 訂 線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 甲狀腺機能亢進症治療劑)

一種以含有延胡索乙素為有效成分之甲狀腺機能亢進症治療劑。延胡索乾燥塊莖之研磨細粉經甲醇連續萃取、過濾、混合並減壓濃縮至乾燥而得甲醇層萃取物，再運用分配分離法分別得氯仿A層，氯仿B層，正丁醇層及水層，其中氯仿B層利用矽膠柱層分離並經不同溶媒梯度沖提，及薄層層析分離，得原小藥生物鹼並由其中分離出延胡索乙素。經以延胡索氯仿層、甲醇層、水層與正丁醇層測定出各液層對L-T₄誘發雌性大鼠甲狀腺機能亢進及正常大鼠甲狀腺機能之影響，再由最具藥效之氯仿B層萃取物中經純化之延胡索乙素探討對正常妊娠及L-T₄誘發大鼠甲狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

腺亢進症妊娠期間甲狀腺機能之變化及測血中TSH(促甲狀腺激素),膽固醇及三甘油脂濃度之影響,並以抗甲狀腺藥丙硫尿嘧啶(PTU),生理食鹽水各作為正、負對照。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向 國(地區) 申請專利,申請日期： 案號：

經濟部中央標準局印製

裝
訂
線

五、發明說明(1)

本發明係有關甲狀腺機能亢進症治療劑。

延胡索為罂粟科 *Papaveraceae* 延胡索植物 *Corydalis Yanhusuo* W.T. Wang 之塊莖。延胡索為我國中醫藥臨床常用的鎮痛藥物，據周金黃：中藥藥理學，193-194, 1986，指出延胡索能影響雄性大白鼠甲狀腺機能。惟未指明是抑制或增進甲狀腺機能，亦無實驗數據，並對於懷孕大白鼠的甲狀腺功能及其胎兒之影響，亦未見報告，且未指明延胡索之有效成分。

本發明探討延胡索對正常大鼠與正常妊娠期及 L-T₄ 誘發甲狀腺亢進症妊娠期大白鼠甲狀腺及胎兒之影響，以血清中甲狀腺激素 (T₃ 及 T₄)，及游離 T₃、游離 T₄，促甲狀腺激素 (thyrotropine stimulating hormone, TSH)，膽固醇及三甘油脂濃度之影響為作用的指標，並以抗甲狀腺藥丙硫尿嘧啶 (propylthiouracil, PTU) 作為正對照，以生理食鹽水 (saline) 作為負對照，經本發明人等努力研究之結果，得知由延胡索經以各種溶劑萃取而得的各層萃取物對甲狀腺機能亢進症有治療作用，其中尤以延胡索氣仿 B 層中之延胡索乙素作為有效成分的藥劑更具療效。

現有抗甲狀腺藥物之作用機轉主要分為二類，一為抑制碘化物之過氧化酶的作用，使甲狀腺素之合成製造減少；另一為干擾碘離子的捕捉或抑制碘離子與甲狀腺球蛋白結合，以上兩類藥物除降低血中甲狀腺素濃度外，亦會刺激促甲狀腺素 (TSH) 迴饋代償增加，而造成甲狀腺細胞腫大，因而造成白血球減少症，且又通過胎盤，抑制母體懷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

孕期之甲狀腺荷爾蒙，影響其腦部發育而造成智能不足，嚴重者甚至導致胎兒畸型等不良副作用。

本發明由探討延胡索之有效成分延胡索乙素(dℓ-tetrahydropalmatine)(THP)與抗甲狀腺藥物丙硫尿嘧啶(propylthiouracil)(PTU)對大鼠甲狀腺機能之個自影響並予比較，了解作用機轉，由而觀察其對骨髓造血機能、肝臟及腎臟之副作用及甲狀腺濾泡細胞之影響，進而完成本案以延胡索乙素為有效成分之甲狀腺機能亢進症治療劑。

按甲狀腺係體內維持平衡代謝之主要內分泌腺體，如精神緊張，飲食不均衡，環境受污染，濫用醫藥及感染疾病在在均易造成甲狀腺機能之異常。然此多年來尚未發現新的抗甲狀腺治療劑。目前的治療方法有使用甲狀腺抑制劑，開刀及放射線同位素照射等方法。但以甲狀腺抑制劑之藥物治療較普遍。

以下茲舉例說明與該作用有關的實驗例。

藥材之製備及實驗動物

材料：延胡索萃取物之製備

將延胡索之乾燥塊莖藥材，用磨粉機研成粗粉，取1公斤量置於10ℓ圓底燒瓶內，加入甲醇1500mℓ，在水浴中加溫並保持40℃，連續熱浸萃取4次。收集全部萃取液並過濾、混合，減壓濃縮至乾，得甲醇層萃取物(I)，再運用分配分離法(流程如下圖)，分別得到氯仿A層(II)、氯仿B層(III)、正丁醇層(IV)，及水層(V)。

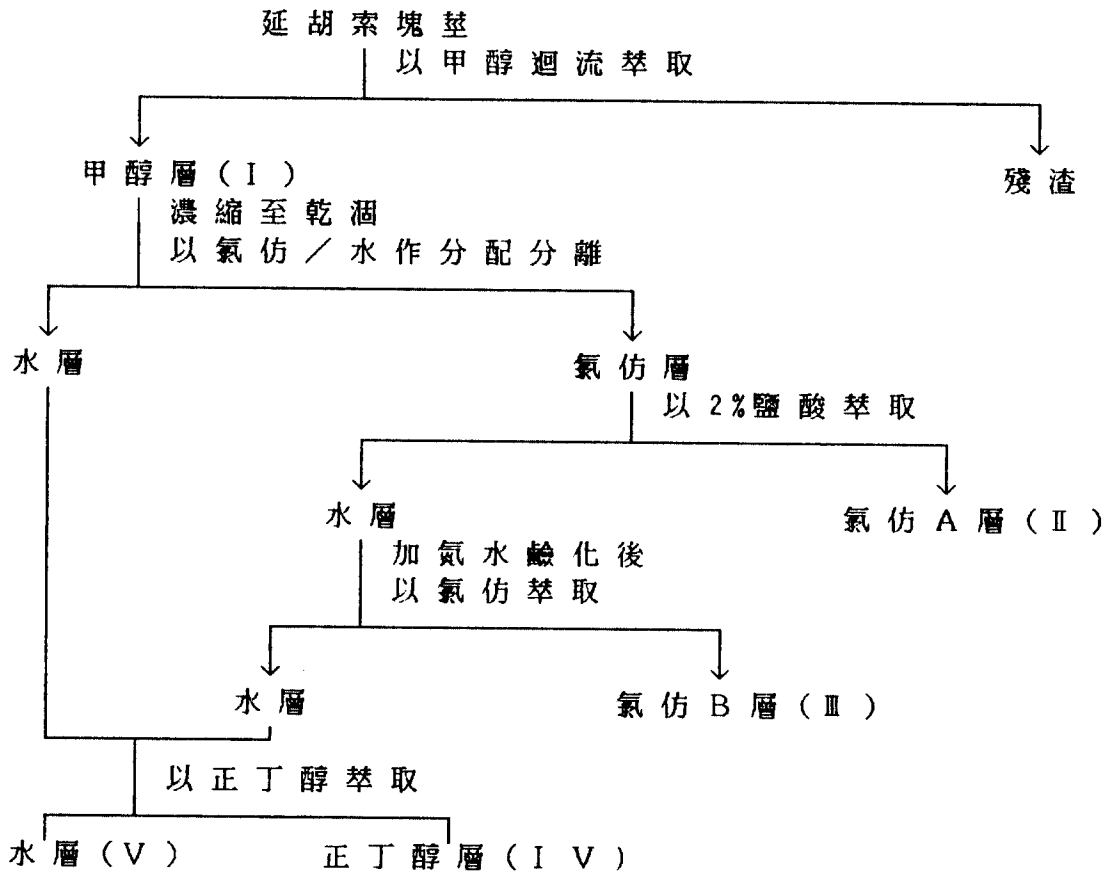
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)



由以上分離之氯仿 B 層，利用矽膠柱層分離，經不同溶媒梯度沖提，以及製備用薄層層析分離，得原小蘗生物鹼 (protoberberine type, PBT) 並由其中分離得 CB-1~CB-5, 5 個純物質，再以微熔點測定器 (microhot-stage) 測定熔點。以 JASCO DIP-4 自動旋光計在室溫下測定旋光度 (溶於 CHCl₃ 中測定)。而個別的 NMR 光譜則以 Brucker AC-250 光譜儀測試 (以四基矽烷為內標準)。至於 MS 質譜方面，則以 JEOL JMX-300 質譜儀在 70 eV 測之。

以上氯仿 B 層經層析分離所得之 5 個原小蘗生物鹼 (protoberberine type alkaloids, PBT) 經以上的光譜分析及標準品比對證實各化合物依序如下所示。

五、發明說明(4)

氣仿B層1 (C-B1)d ϱ -四氫黃連鹼(-)-tetrahydrocoptisine:

無色針狀(CHCl₃-MeOH), mp199-200.5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -297.14^\circ$ (c=0.119, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.91(2H, s, -O-CH₂-O-), 5.94(2H, s, -O-CH₂-O-), 6.58(1H, s, H-4),
6.63(1H, d, J=8.05 Hz, H-12), 6.69(1H, d, J=8.05 Hz, H-11), 6.72(1H, s, H-1).

MS(m/z, %): 323(M⁺, 30), 174(18), 148(100).

氣仿B層2 (C-B2)d-延胡鹼(+)-corydaline:

無色prism(MeOH-ether), mp138-139.5°C

$[\alpha]_D^{25} = +317.29^\circ$ (c=0.204, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95(3H, d, J=6.84Hz), 3.87(12H, s, -OCH₃×4), 6.61(1H, s, H-4),
6.69(1H, s, H-1), 6.85(1H, d, J=8.40 Hz, H-12), 6.91(1H, d, J=8.40Hz, H-11).

MS(m/z, %): 369(M⁺, 60), 354(19), 192(10), 190(13), 178(100), 163(18).

氣仿B層3 (C-B3)d ϱ -四氫掌葉防己鹼; 延胡索乙素(±)-tetrahydropalmatine:

無色針狀(CHCl₃-MeOH), mp146-147°C.

$[\alpha]_D^{25} = 0$ (c=0.175, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.85(6H, s, -OCH₃×2), 3.88(6H, s, -OCH×2), 6.62(1H, s, H-4),
6.73(1H, s, H-1), 6.79(1H, d, J=8.34 Hz, H-12), 6.89(1H, d, J=8.34 Hz, H-11).

MS(m/z, %): 355(M⁺, 100), 354(70), 190(33), 164(100), 149(75).

氣仿B層4 (C-B4)(-)-tetrahydrojatrorrhizine:

無色不定形粉末, mp227-229°C(dec.).

$[\alpha]_D^{25} = -295.35^\circ$ (c=0.175, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.85(6H, s, -OCH₃×2), 3.87(3H, s, -OCH₃), 6.58(1H, s, H-4),
6.78(1H, d, J=8.25 Hz, H-12), 6.81(1H, s, H-1), 6.87(1H, d, J=8.25 Hz, H-11).

MS(m/z, %): 341(M⁺, 83), 340(48), 310(15), 164(100), 149(70).

五、發明說明(5)

氣仿B層5 (C-B5)d α -掌葉防已鹼(±)-palmatine:

黃色針狀(CHCl₃-MeOH), mp234-236°C.

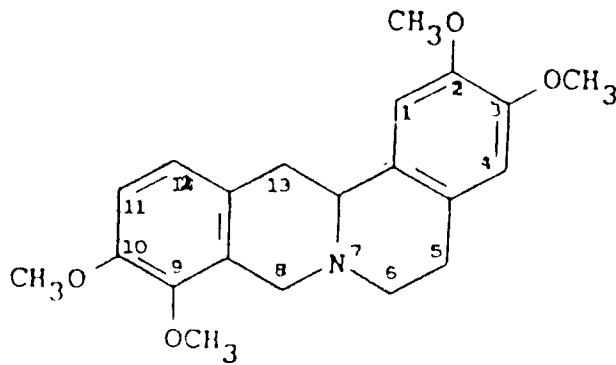
$[\alpha]_D^{25} = 0$ (c=0.164, CHCl₃).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.20(2H, t, J=5.48 Hz, H-5), 3.96, 4.02, 4.08, 4.12(each 3H, s, -OCH₃ \times 4), 5.13(2H, t, J=5.48 Hz, H-6), 6.92(1H, s, H-4), 7.15(1H, s, H-1), 7.26(1H, s, H-13), 7.88(1H, d, J=9.33 Hz, H-12), 7.94(1H, d, J=9.33, Hz, H-11), 10.48(1H, s, H-8).

MS(m/z, %): 352(M⁺, 34), 351(21), 149(21), 148(100).

與本案發明有關之延胡索乙素，經予確認其構造式如下所示。

延胡索乙素(d α -tetrahydropalmatine)之結構式：



本發明先以延胡索氣仿B層、甲醇層，水層與正丁醇層，測定其對L-T₄誘發雌性大鼠甲狀腺機能亢進及正常大鼠甲狀腺機能之影響，再由最具藥效之氣仿B層萃取物中經純化之CB-3延胡索乙素(d α -tetrahydropalmatine)再探討對正常妊娠及L-T₄誘發大鼠甲狀腺亢進症妊娠期間甲狀腺機能之變化及測血中TSH(促甲狀腺激素)，膽固醇及三

五、發明說明(6)

甘油脂濃度之影響，而完成本案發明。

以下說明本案之實施例，此係具體的說明本發明，惟並非以之限定本發明。

實驗動物

本發明所用之實驗動物有 ICR 系小鼠(體重約 18~25 公克)及 Sprague-Dawley 系大鼠(體重約 240±10g)。老鼠系以每籠 5 隻為一群，並控制在 22±1℃，濕度 55±5%，且在實驗前至少飼養於金屬籠 1 星期。饋飼以固狀食品及自來水。

實驗 1：延胡索各層萃取物對大鼠甲狀腺之影響

雌性 Sprague-Dawley 系大鼠給予延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氯仿 B 層各 50mg/kg 每日一次，連續口服 14 天，於第 15 天以 pentobarbital 50mg/kg 腹腔注射麻醉，切開腹腔，取出甲狀腺稱其重量，並作甲狀腺病理切片，以 H-E stain 染色觀察其病理變化。

另正對照組則投予 PTU 5mg/kg(口服)，其處理方法如前述。

結果：

由表 1 得知，延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氯仿 B 層各 50mg/kg 給予正常大鼠連續口服 14 天後，發現其對正常大鼠甲狀腺之重量與對照組並無明顯統計學上意義。而 PTU 組則明顯增加甲狀腺重量 ($P < 0.001$)。

觀察甲狀腺病理切片，發現延胡索甲醇層、正丁醇層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

、水層及氣仿B層對於正常大鼠甲狀腺細胞並無明顯影響，而給予PTU後發現甲狀腺濾泡細胞明顯腫大，膠質外溢等現象。

考察：

延胡索各層萃取物不影響甲狀腺重量，而常用的抗甲狀腺藥——丙硫尿嘧啶(PTU)卻會明顯增加甲狀腺之重量，顯而可知延胡索各層萃取物不影響甲狀腺濾泡增生，而PTU會使甲狀腺濾泡增生，膠體流失。

表 1

處 理	體 重 (g)	甲 狀 腺 (mg/100g體重)
對 照 組	246 ± 14	8.9 ± 1.0
甲 醇 層 (50mg/kg)	272 ± 9	8.4 ± 1.5
正 丁 醇 層 (50mg/kg)	261 ± 15	8.4 ± 1.0
水 層 (50mg/kg)	257 ± 15	7.6 ± 0.4
氣 仿 B 層 (50mg/kg)	264 ± 6	8.4 ± 1.3
PTU(50mg/kg)	261 ± 10	26.8 ± 2.5***

平均值 ± SE(n=6), PTU: 丙硫尿嘧啶。

與對照組的有意差異(***: P < 0.001)

實驗 2：延胡索各層萃取物對正常及 L-T₄ 誘發雌性大鼠甲狀腺亢進症之甲狀腺機能變化

正 常 組：

雌性 Sprague-Dawley 系大鼠連續給予延胡索甲醇層、正丁醇層，水層及氣仿 B 層各 50mg/kg 口服給藥(P.O.)連續 14 天，每天給藥一次，於第 15 天以 pentobarbital 50mg

五、發明說明(8)

/kg腹腔注射(I.P.)麻醉,切開腹腔,抽取腹腔動脈血液,血液抽取後靜置於室溫二小時,再以2500rpm離心10分鐘分離血清,以放射免疫分析法測定(RIA methods)血清中TSH, T_3 (triiodothyronine, 三甲碘狀腺素), T_4 (thyroxine, 甲狀腺素), 游離 T_3 , 游離 T_4 之濃度。

L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進組(甲亢組):

雌性 Sprague-Dawley系大鼠體重約 250 ± 10 公克,以L- T_4 300 μ g/kg皮下注射(S.C.)每日一次,連續12天,以誘發大鼠甲狀腺機能亢進症,再以延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氣仿B層各50mg/kg,連續給予口服14天,於第15天以pentobarbital 50mg/kg腹腔注射(S.C.)麻醉,切開腹腔,抽取腹腔動脈血液,抽出後靜置於室溫二小時,再以2500rpm離心10分鐘分離血清,以放射免疫分析法測定(RIA methods)血清中TSH, T_3 , T_4 , 游離 T_3 及游離 T_4 之濃度。正對照組則投以PTU 5mg/kg(p.o.),處理方法如前述。

結果:

(1)如表2所示,延胡索甲醇層、正丁醇層、水層及氣仿B層各50mg/kg分別給予口服餵食14天後,結果發現延胡索甲醇層對於正常大鼠血清中 FT_4 可顯著降低($P < 0.05$);水層亦能降低正常大鼠血中 FT_4 ($P < 0.05$)濃度;而氣仿層B對於正常大鼠血中 FT_3 ($P < 0.05$)、 FT_4 ($P < 0.05$)皆有顯著降低作用,而正丁醇層則無影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

表 2

處 理	TSH (μ u/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μ g/dl)	FT ₃ (ng/dl)	FT ₄ (ng/dl)
正常組	2.63 \pm 0.38	39.77 \pm 6.01	2.21 \pm 0.21	1.15 \pm 0.09	1.94 \pm 0.29
甲醇層 50mg/kg	2.60 \pm 0.46	38.2 \pm 3.16	1.88 \pm 0.37	0.85 \pm 0.25	1.36* \pm 0.21
正丁醇層 50mg/kg	2.63 \pm 0.34	43.35 \pm 3.76	2.34 \pm 0.4	0.98 \pm 0.33	1.72 \pm 0.27
水 層 50mg/kg	2.81 \pm 0.41	43.27 \pm 8.25	2.1 \pm 0.24	1.02 \pm 0.24	1.34* \pm 0.32
氯仿B層 50mg/kg	2.19 \pm 0.34	38.18 \pm 4.63	1.98 \pm 0.28	0.80* \pm 0.17	1.29* \pm 0.29

平均值 \pm SE (n=6)

與正常組的有意差異 (*: P < 0.05)

(2)如表 3 所示，延胡索對於以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症血中甲狀腺功能之影響如下：

延胡索甲醇層 (50mg/kg) 對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P < 0.05)、T₄ (P < 0.05)、FT₃ (P < 0.01) FT₄ (P < 0.01) 均呈顯著下降，而對 TSH 則無明顯影響；延胡索正丁醇層 (50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P < 0.05)、T₄ (P < 0.05)、FT₃ (P < 0.01)、FT₄ (P < 0.05) 均呈顯著降低，而對於血中 TSH 則無明顯影響；延胡索水層 (50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P < 0.01)、T₄ (P < 0.05)、FT₃ (P < 0.01)、FT₄ (P < 0.05) 均呈顯著降低，而對 TSH 則無

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

明顯差異；延胡索氣仿B層(50mg/kg)，對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.01$)、 FT_3 ($P < 0.001$)、 FT_4 ($P < 0.01$)均呈顯著降低現象，而TSH則無統計學上差異。

其中以延胡索氣仿B層降低甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 最為顯著。

至於PTU 5mg/kg對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.001$)、 FT_3 ($P < 0.001$)、 FT_4 ($P < 0.001$)均呈明顯下降，而對於TSH則呈顯著上昇現象 ($P < 0.01$)，PTU之作用機轉顯然與延胡索不同。

表3

處 理	TSH (μ u/ml)	T_3 (ng/dl)	T_4 (μ g/dl)	FT_3 (ng/dl)	FT_4 (ng/dl)
甲狀腺機能 亢進組(HP)	1.01 ± 0.10	63.94 ± 14.28	4.68 ± 0.78	4.15 ± 0.10	6.42 ± 1.42
HP+ 甲醇層 50mg/kg	1.03 ± 0.07	39.92* ± 4.74	2.85* ± 0.35	2.48** ± 0.38	2.88** ± 0.48
HP+ 正丁醇層 50mg/kg	1.12 ± 0.10	34.02* ± 9.64	2.87* ± 0.68	2.47** ± 0.26	3.68* ± 0.90
HP+ 水層 50mg/kg	1.2 ± 0.19	28.78** ± 4.96	2.97* ± 0.78	2.44** ± 0.36	3.87* ± 0.89
HP+ 氣仿B層 50mg/kg	1.08 ± 0.28	26.91*** ± 1.43	2.57** ± 0.49	1.80*** ± 0.37	2.58** ± 0.46
HP+ PTU 5mg/kg	3.98** ± 0.40	17.92*** ± 1.43	1.11*** ± 0.02	0.44*** ± 0.02	0.47*** ± 0.04

平均值 \pm SE(n=6)

甲狀腺機能亢進組(HP)：以L- T_4 腹腔注射300 μ g/kg誘發12天。

與甲狀腺機能亢進組的有意差異(*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

考察：

由此實驗得知延胡索氣仿層降低甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 最為顯著。

為此，本發明乃對延胡索氣仿B層萃取物再分離而得原小藥生物鹼(PBT)及其純化物d α -tetrahydropalmatine(延胡索乙素)，且為進一步證實其對降低甲狀腺機能亢進症有效，再對正常大鼠與正常妊娠及以L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進症妊娠期大鼠觀察甲狀腺機能的變化，並對正常妊娠及以L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進症妊娠期大鼠其血中之TSH濃度變化及膽固醇、三酸甘油脂之影響加以觀察。

實驗3：延胡索氣仿B層之原小藥生物鹼(PBT)及純化物d α -四氫掌葉防己鹼(THP, 延胡索乙素)對正常大鼠及以L- T_4 誘發甲狀腺機能亢進症大鼠甲狀腺機能之影響。

(1) 正常組

雌性Sprague-Dawley大鼠，體重 270 ± 15 公克，分五組，每組6隻，前二組給予口服PBT 25mg/kg及50mg/kg，另一組給予THP 5mg/kg I.P. 注射，另一組給PTU 5mg/kg口服餵食，每日一次，連續10天，於第11天以pentobarbital 50mg/kg I.P. 注射麻醉，抽取腹腔動脈血液，靜置室溫2小時，以2500rpm離心10分鐘分離血清，以RIA方法測定血中TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 及 T_4 之濃度。

對照組給予生理食鹽水，處理方法如前述。

裝

訂

線

五、發明說明(12)

(2) L-T₄ 誘導甲狀腺機能亢進組

雌性 Sprague-Dawley 系大鼠體重 260 ± 15 公克，分五組，每組 6 隻，分別以 L-T₄ $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射，每日一次，連續 12 天以誘發大鼠甲狀腺機能亢進症，前二組分別給予口服 PBT $25 \text{mg}/\text{kg}$ 及 $50 \text{mg}/\text{kg}$ 口服餵食，另一組給予 THP $5 \text{mg}/\text{kg}$ (I.P.) 每日一次，連續 10 天，於第 11 天以 pentobarbital $50 \text{mg}/\text{kg}$ I.P. 注射麻醉，抽取腹腔動脈血液測定血中 TSH、T₃、T₄、FT₃ 及 FT₄ 之濃度。正對照組給予 PTU $5 \text{mg}/\text{kg}$ (口服)，對照組給予生理食鹽水，處理方法如前述。

結果：

(1) 如表 4 所示，正常大鼠給予延胡索氣仿 B 層之 PBT ($25 \text{mg}/\text{kg}$)，PBT ($50 \text{mg}/\text{kg}$) (P.O.) 及 THP ($5 \text{mg}/\text{kg}$) I.P. 後，結果發現其對於正常大鼠血中 TSH、T₃、T₄、FT₃、FT₄ 濃度與對照組比較均無明顯統計學上差異；給予 PTU $5 \text{mg}/\text{kg}$ (P.O.) 則對於血中 T₃ ($P < 0.001$)、T₄ ($P < 0.001$)、FT₃ ($P < 0.001$) 及 FT₄ ($P < 0.001$) 均呈顯著降低，而對於血中 TSH 由 $2.28 \pm 0.16 \mu\text{u}/\text{ml}$ 上昇至 $4.54 \pm 0.41 \mu\text{u}/\text{ml}$ ($P < 0.001$) 呈顯著統計學上意義。

五、發明說明(13)

表 4

處 理	TSH (μ u/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μ g/dl)	FT ₃ (ng/dl)	FT ₄ (ng/dl)
正常組	2.28 \pm 0.16	54.09 \pm 3.44	2.72 \pm 0.20	1.21 \pm 0.09	2.01 \pm 0.23
PBT 25mg/kg	1.89 \pm 0.12	56.83 \pm 3.12	2.25 \pm 0.49	1.34 \pm 0.05	1.69 \pm 0.5
PBT 50mg/kg	2.47 \pm 0.37	58.75 \pm 3.73	2.45 \pm 0.22	1.20 \pm 0.2	2.06 \pm 0.2
THP 5mg/kg	1.89 \pm 0.13	49.05 \pm 2.45	2.32 \pm 0.25	1.18 \pm 0.01	1.97 \pm 0.14
PTU 5mg/kg	4.54*** \pm 0.41	31.77*** \pm 3.10	0.92*** \pm 0.14	0.37*** \pm 0.10	0.35*** \pm 0.09

平均值 \pm SE (n=6)

與正常組的有意差異(***:P<0.001)

(2) 如表 5 所示, 延胡索氣仿 B 層之 PBT (25mg/kg) (P.O.)

對於以 L-T₄ 300 μ g/kg 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P<0.05)、T₄ (P<0.05)、FT₃ (P<0.05)、FT₄ (P<0.01) 與對照組比較結果呈明顯降低現象,

而其對於血中 TSH 濃度則無明顯統計學上差異; 而 PBT (50mg/kg) (P.O.) 對於 L-T₄ 300 μ g/kg (P.O.) 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P<0.05)、T₄ (P<0.05)、FT₃ (P<0.01) 及 FT₄ (P<0.01) 與對照組比較結果均呈明顯降低, 而其對於 TSH 則無明顯統計學上差異; 給予 THP (5mg/kg) (I.P.) 對於甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T₃ (P<0.01)、T₄ (P<0.05)、FT₃ (P<

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

0.01)、 FT_4 ($P < 0.01$) 與對照組比較結果呈明顯降低現象，而其對於血中 TSH 濃度則無明顯影響；給予 PTU (5mg/kg) ($P.O.$) 對於以 $L-T_4$ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症血中 T_3 ($P < 0.001$)、 T_4 ($P < 0.001$)、 FT_3 ($P < 0.001$)、 FT_4 ($P < 0.001$) 之濃度與對照組比較結果均明顯差異，而其對於血中 TSH 濃度由 0.99 ± 0.11 上昇至 $3.98 \pm 0.51 \mu\text{u/ml}$ ($P < 0.001$) 呈顯著統計學上意義。

表5

處 理	TSH ($\mu\text{u/ml}$)	T_3 (ng/dl)	T_4 ($\mu\text{g/dl}$)	FT_3 (ng/dl)	FT_4 (ng/dl)
甲狀腺機能 亢進組(H.P.)	0.99 ± 0.11	72.76 ± 7.87	6.62 ± 0.53	4.04 ± 0.5	9.11 ± 0.87
HP+PBT 25mg/kg	0.89 ± 0.10	49.9* ± 8.89	5.12* ± 1.10	1.79* ± 0.57	5.74** ± 0.85
HP+PBT 50mg/kg	0.93 ± 0.10	50.95* ± 11.93	5.09* ± 1.2	1.53** ± 0.59	5.69** ± 0.95
HP+THP 5mg/kg	0.77 ± 0.10	42.36** ± 4.25	4.91* ± 0.17	1.42** ± 0.62	5.27** ± 1.05
HP+PTU 5mg/kg	3.98*** ± 0.51	30.25*** ± 3.25	1.95*** ± 0.25	1.02*** ± 0.25	3.24*** ± 0.98

平均值 \pm SE ($n=6$)

甲狀腺機能亢進組(HP)：以 $L-T_4$ ，腹腔注射 $300\mu\text{g/kg}$ 誘發 12 天。

與甲狀腺機能亢進組的有意差異 (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$)。

由實驗 1, 2, 3 得知延胡索各層萃取物具有抗甲狀腺機能亢進之療效，進而得知其中之延胡索氣仿 B 層降低甲狀腺機能亢進症大鼠血中 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 最為顯著。而延

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

胡索氣仿B層萃取物有原小藥生物鹼(PBT)及其經純化的d α -四氫掌葉防己鹼(THP),發現THP(d α -tetrahydropalmatine)與PBT均對甲狀腺機能亢進症大鼠血中T $_3$ 、T $_4$ 、FT $_3$ 、FT $_4$ 均有明顯降低,而對血中TSH濃度無明顯影響。惟THP用量遠低於PBT用量即可達此藥理作用。故本發明乃進一步探討THP對正常大鼠甲狀腺、腦下垂體與腎上腺等重量,以及甲狀腺機能之影響;並探討其對L-T $_4$ 誘發大鼠甲狀亢進症之甲狀腺機能及血中膽固醇與三酸甘油脂之影響。

實驗4:延胡索有效成分d α -tetrahydropalmatine對正常大鼠甲狀腺機能之影響。

與實驗1同法,對大鼠以d α -tetrahydropalmatine 2.5mg/kg, 5.0mg/kg及10mg/kg以I.P.方式連續給藥二週後對大鼠血中T $_3$ 、T $_4$ 、FT $_3$ 、FT $_4$ 及TSH濃度均無影響,得知THP對正常大鼠甲狀腺機能並無影響;而對照品抗甲狀腺藥物PTU則會使正常大鼠血中T $_3$ 、T $_4$ 、FT $_3$ 及FT $_4$ 下降,且會使TSH濃度因迴饋作用而代償性上升(如表1所示),並發現其有使甲狀腺濾泡細胞腫大,膠體外溢等現象。由本實驗得知THP顯然對正常情況並無作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

表6

處理	劑量 (mg/Kg)	TSH (μ u/ml)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (μ g/dl)	FT ₃ (ng/dl)	FT ₄ (ng/dl)
正常對照組	Saline	2.3 \pm 0.2	54.1 \pm 3.4	2.7 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	2.0 \pm 0.2
THP ¹	2.5	1.9 \pm 0.1	56.8 \pm 3.1	2.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.1	1.7 \pm 0.5
THP	5.0	2.5 \pm 0.4	58.8 \pm 3.7	2.5 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	2.1 \pm 0.2
THP	10.0	1.9 \pm 0.1	49.1 \pm 2.5	2.3 \pm 0.3	1.2 \pm 0.1	1.9 \pm 1.5
PTU ²	5.0	4.5 \pm 0.4***	31.8 \pm 3.1***	0.9 \pm 0.1***	0.4 \pm 0.1***	0.4 \pm 0.1***

平均值 \pm SE(n=6)

1. THP: dl-tetrahydropalmatine

2. PTU: Propylthiouracil

與正常組之有意差異(***:P<0.001)

實驗 5：延胡索有效成分延胡索乙素 (THP) 對甲狀腺機能過高症大鼠血中膽固醇及三酸甘油脂之影響：

與實驗 3 同法，對大鼠以延胡索有效成分延胡索乙素 (THP) I.P. 連續給藥 10 天，對於以 L-T₄ 誘發大鼠甲狀腺機能亢進症大鼠血中膽固醇下降能使它上昇，但其上昇程度不比 PTU 大，亦即抗甲狀腺藥 PTU 雖能降低甲狀腺機能，但會使血中膽固醇上昇，可能會引起粥狀動脈硬化現象，而延胡索乙素則無此副作用，且延胡索乙素亦能降低甲狀腺機能過高症大鼠血中三酸甘油脂，而 PTU 則無此作用，其結果如表 7 所示。

五、發明說明(17)

本藥物 THP 對於甲狀腺機能過高症血中膽固醇下降具有輕度但有意義上昇現象，而對於甲狀腺機能過高症血中三酸甘油脂上昇具有下降作用；而給予抗甲狀腺藥 PTU 後則使血中膽固醇明顯上昇，其副作用顯然較 THP 大，故本藥物 THP 具有抗甲狀腺機能過高症之價值。

表 7

處 理	劑量 (mg/kg)	膽固醇 (mg/dl)	三酸甘油脂 (mg/dl)	T ₄ (μg/dl)
正常對照組	Saline	66.1±4.3	29.5±2.3	2.2±0.2
甲狀腺機能 亢進組 ¹ (HP)		43.2±3.5	40.8±4.5	4.7±0.8
HP+THP ²	2.5	57.5±3.5*	29.5±3.5*	3.3±0.4**
HP+THP	5.0	58.5±3.4*	31.1±5.4*	3.1±0.5**
HP+THP	10.0	56.5±4.6*	30.6±5.1*	3.2±0.5**
HP+PTU ³	5.0	73.9±3.2**	35.6±3.2	1.2±0.2***

平均值±SE(n=6)

註1. 甲狀腺機能亢進組以 L-T₄ 腹腔注射 300μg/kg 誘發 12 天。

註2. THP: d,l-tetrahydropalmatine 給藥 10 天

註3. PTU: Propylthiouracil 給藥處理 10 天

與甲狀腺機能亢進組的有意差異 (*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001)

五、發明說明(18)

實驗 6：延胡索有效成分 dl-tetrahydropalmatine (THP)

對大鼠甲狀腺、腦下垂體及腎上腺重量之影響：

與實驗 1 同法，以延胡索 THP 對於正常大鼠 I.P. 連續給藥 14 天後，結果發現對於大鼠甲狀腺、腦下垂體及腎上腺重量並無影響，但給予對照品 PTU 後則會促使甲狀腺重量明顯增加之副作用（結果參見表 8），濾泡細胞腫大，膠質體外溢現象等不良副作用。

表 8

處理	劑量 (mg/Kg)	體重 (g)	甲狀腺 (mg/100g體重)	腦下垂體 (mg/100g體重)	腎上腺 (mg/100g體重)
對照組	生理食鹽水	246.0±14	8.9±1.0	18.9±3.0	24.2±4.4
THP ¹	2.5	272.0±9	8.4±1.5	18.1±2.6	27.9±2.7
THP	5.0	261.0±15	8.5±1.5	17.4±2.8	26.2±4.9
THP	10.0	257.0±15	8.0±1.5	17.9±2.7	24.1±3.6
PTU ²	5.0	261.0±10	26.8±2.5**	20.8±2.4	27.1±3.8

平均值±SE(n=6)

THP：dl-tetrahydropalmatine，給藥14天。

PTU：Propylthiouracil，給藥14天。

與對照組的有意差異(**:P<0.01)

五、發明說明(19)

採用體重約18~25公克雄性ICR系小鼠群，依Litchfield and Wilcoxon方法，以定量延胡索氣仿B層萃取物經口服後72小時內之LD₅₀及95%可限度，如下表所示：

藥劑	途徑	LD ₅₀ (g/kg)	95%可信度(g/kg)
延胡索氣仿B層	口服 (P.O.)	1.42	1.20~1.68

延胡索乙素可經口服或非經口服方式給藥。經口服方式時可以通常之有效量的延胡索乙素成分以醫藥上之醫藥添加劑(例如擔體、賦形劑、稀釋劑等)，可以錠劑、顆粒、散劑、膠囊劑等形態對需予處置之患者安全的投與。

對非口服方式時，例如以皮下、肌肉內，靜脈內注射之方式予以投與。

延胡索乙素之投與量隨對象之症候，症狀、年齡等而可予增減，惟對經口方式以25~75mg/天，通常分數次予以給藥。

而注射劑以10~30mg/天之量1次或分數次注射。

茲舉本發明之延胡索乙素(THP)之製劑的實施例供參考。

五、發明說明(20)

錠劑：

處方：每錠 200mg 中含有：

延胡索乙素	25 mg
乳 糖	25 mg
澱 粉	140 mg
硬脂酸鎂(適量)	10 mg
全 量	200 mg

以上混合，製顆粒，乾燥，打錠，製成錠劑，每
每 200mg 中含有延胡索乙素 25mg。

注射劑：

處方：每安瓿 2ml 中含有：

延胡索乙素	10 mg
滅菌注射用水加至	2 ml

製法：

取延胡索乙素 10mg 溶於 0.1ml 10% phosphoric
acid，加滅菌注射用水 1.9ml，以 1 N NaOH 調整 pH
值至 4.5，得 10mg/2ml 延胡索乙素之注射劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

185487

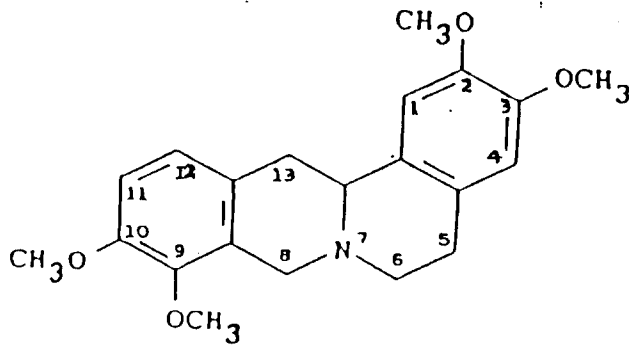
修正
本80年10月22日
補充

A7
B7
C7
D7

公告本

六、申請專利範圍

一種用於治療甲狀腺機能亢進症之藥學組成物，係含有延胡索乙素 (dl-tetrahydropalmatine)，其化學式如下：



及藥學上可接受之載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂