I237028

申請日期	88.12.23.
案號	88123067
類別	C07H 17/08, A61K 35/78

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	抗原生動物之皂苷類
	英文	Antiprotozoal saponins
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.馬路易 Louis J.R.M. Maes 2.亞伯特 Nils A.G. Germonprez 3.凡路 Luc E.M. Van Puyvelde 4.凡特 Mai Van Tri 5.唐尼 Tran Ngoc Ninh 6.戴金 Norbert G.M. De Kimpe 1.-3.及6.均比利時籍 4.-5.為越南籍
	國籍	1.比利時衛城區百斯脫街66號 Pastorijstraat 66, 2275 Wechelderzande, Belgium 2.比利時伯蘭區藍派街16號 Reningepad 16, 8370 Blankenberge, Belgium 3.比利時沃斯區馬瑞街101號 Maretak 101, 9250 Waasmunster, Belgium 4.越南漢區韓凡路化學館 Institute of Chemistry, Hoang Quoc Viet Road, Cau Giay, Hanoi, Vietnam 5.越南漢區韓凡路化學館 Institute of Chemistry, Hoang Quoc Viet Road, Cau Giay, Hanoi, Vietnam 6.比利時德斯伯區羅得街7號 Lodries 7, 9070 Destelbergen, Belgium
三、申請人	姓名（名稱）	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國籍	比利時
	住、居所（事務所）	比利時國B - 二三四0比爾斯市竇河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代表人姓名	汪狄克 Dirk Wante

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

歐洲	國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有 ☑無主張優先權
		西元 1998 年 12 月 22 日	98.204.409	

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(1　)

本發明係關於從內豆蔻科植物中分離抗原生動物皂苷類之方法及使用該皂苷類製備藥劑治療感染利什曼原蟲屬原生動物寄生蟲之寄主(人類及動物)，及減輕該寄主利什曼病之臨床表現形式及治癒利什曼病。

利什曼病有許多不同的疾病表現形式，其嚴重性及對健康之影響顯著不同。首先，利什曼病是一種由許多種利什曼原蟲引起的衰弱症狀，可經許多種沙蚊傳染。利什曼病對大眾健康的重要性遠超過吾人先前之認知。要控制利什曼原蟲的感染非常複雜，因為許多種類之沙蚊是可能的傳染媒介，而許多動物都可作儲病媒之寄主，所以診斷方法(臨床、血清、寄生蟲診斷)之診斷價值往往無效或只能有限度的接受。

利什曼病的表現形式可為內臟型、黏液皮膚型及/或皮膚型，感染生物體的品系及寄主之免疫狀態均可影響臨寄生蟲疾病的床表現形式及結果。治療利什曼病須要複雜及長期的全身的治療。治療之目的是治癒人類或動物病患細胞內之寄生蟲感染，預防舊病復發，避開不反應性之發生及使住院及總治療費用降至最小。為達此目的，必須在適當的期間投用適當劑量含量及頻率的適當藥物。雖然努力的尋找有效的及耐受性良好之抗利什曼原蟲的藥劑，僅發現少數藥劑可用於病人。目前有兩種五價之銻化合物可經深部肌肉內注射投用，為第一線之藥物：葡萄糖甲胺銻酸鹽(Glucantim™，Farmitalia)及銻葡萄糖酸鈉(Pentostam™，Wellcome)。第二線的藥物是兩性素

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明(2　)

(amphothericin)-B(尤其是微脂粒的調製劑)、戊脒及別嘌呤醇。現行的治療效果不佳且會對病人引起毒性副作用。此外，其活性範圍不廣。同此仍須要新穎的藥物。本文確認之新穎的活性成分可那於治療利什曼原蟲屬之原生動物寄生蟲引起的病症。

出乎意料地，分離自內豆蔻科杜山莖(Maesa)屬芭蘭賽杜山莖(Maesa balansae)及蘭賽蘭特杜山莖(M. lanceolata)植物之三萜烯皂苷類具有強大預防及治療利什曼原蟲感染的效用。

本發明係關於從內豆蔻科植物中分離出三萜烯皂苷類之方法，其中該方法包括以下之步驟：

(a)用非極性溶劑從乾燥的植物部份中去除非極性物質，

(b)用醇類萃取植物部份，及

(c)在醇類萃取物中用液體-液體萃取、過濾及色層分析法進一步的純化皂苷類。

特定言之，非極性溶劑為鹵化烴，例如：二氯甲烷或氯仿；而醇類則為甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇，各視需要地與水預混合。特別適用者為甲醇:水(90：10)混合物或乙醇:水(70：30)混合物以供分離內含皂苷類之溶析份。

醇類萃取物內之皂苷類可用以下之方法進一步的純化：

(c1)揮發乾燥萃取物，

(c2)用丁醇及水分配殘餘物，

(c3)揮發乾燥有機層，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明(3　)

(c4)在酮類中清洗殘餘物，以及

(c5)過濾粗皂角素混合物。

於步驟(c2)中，水層以用正丁醇萃取數次較佳。

本發明亦關於另一種從內豆蔻科分離三萜烯皂苷類的方法，其中該方法包含以下之步驟：

(a)用醇類萃取乾燥的植物部份以及濃縮萃取物，

(b)從萃取物中用非極性溶劑進行液體-液體萃取法去除非極性溶析份，及

(c)進一步的用液體-液體萃取、過濾及色層分析法純化醇類萃取物中之皂苷類。

特定的醇類為甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇，各視需要地與水預混合，較佳者為乙醇:水(70：30)混合物；非極性溶劑為烴，例如：己烷。

醇類萃取物中之皂苷類可進一步的用以下之方法純化：

(c6)用以水飽和之丁醇來萃取水溶性溶析份，

(c7)揮發乾燥有機層，

(c8)在酮類中清洗殘餘物，以及

(c9)過濾粗皂角素混合物，

於步驟(c6)中，水層以用正丁醇萃取數次較佳。

當從杜山莖屬植物中分離皂苷類時，色層分析法包括使用以下梯度溶析液系統之逆相液相色層分析法：

A：0.5%乙酸銨水溶液

B：甲醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（4　）

C：乙腈

其中在 t = 0 時，(A:B:C)=(60:20:20)及在 t = 結束時，(A:B:C)=(0:50:50)，或使用矽土凝膠之正相液相色層分析法。

此類方法產生之混合物基本上係由皂苷類組成。實驗部份中描述的許多藥理實驗係用此皂苷類混合物。為了區別其構造，將此混合物用描述於實驗部份的 HPLC 方法分離成個別的成分。

因此本發明亦關於以本文描述之方法得到的一種或多種三萜烯皂苷類之混合物或分離產物。

特定而言，本發明係關於得自杜山莖屬之三萜烯皂苷類，其係用以下之梯度溶析液系統之色層分析法包括逆相液相色層分析法加以分離：

A：0.5%乙酸銨水溶液

B 甲醇

C 乙腈

其中在 t = 0 時，(A:B:C)=(60:20:20)及在 t =結束時，(A:B:C)=(0:50:50)，且其中該皂角素具有以下之特性

化合物 1：MW=1532，λ_{max}= 228.6 毫微米，λ_{max}=273.3 毫微米；t_R = 8.97

化合物 2：MW=1510，λ_{max}=223.9 毫微米，λ_{max}=274.5 毫微米；t_R =9.39

化合物 3：MW=1532，λ_{max}=279.2 毫微米，λ_{max}=223.9 毫微米；t_R =9.68

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明 (5　)

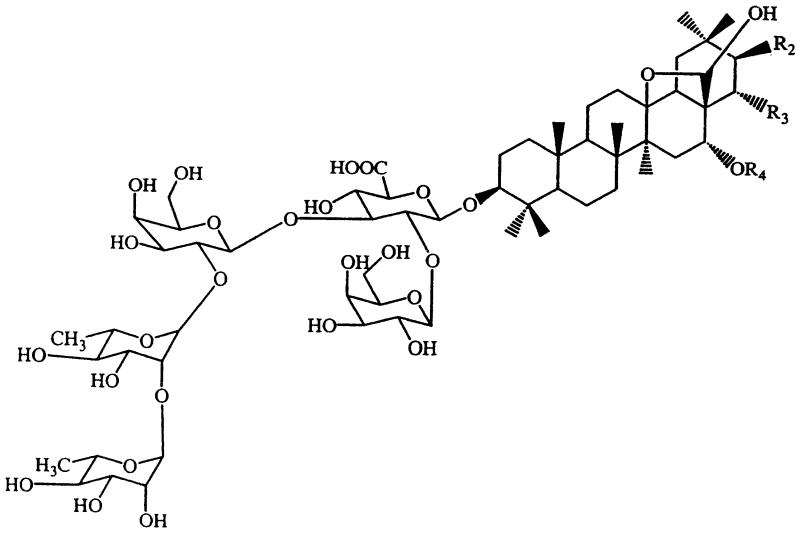
化合物 4：MW=1510，λ_{max}=280.4 毫微米，λ_{max}=222.7 毫微米；t_R=10.09

化合物 5：MW=1574，λ_{max}=276.8 毫微米，λ_{max}=225.0 毫微米；t_R = 10.87；及

化合物 6：MW=1552，λ_{max}=279.2 毫微米，λ_{max}=223.9 毫微米；t_R = 11.37。

相對滯留時間 t_R 為使用 Hypersil BDS C-18，3 微米，100 x 4 毫米之管柱時與尿嘧啶滯留時間的比值，其係為 10 次測量之平均值。

明確的說，本發明係關於三萜烯皂苷類，其分子式為



其中

R_2 為 -O(C=O)C_6H_5 或 -O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$，

R_3 為 (E)或(Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，及

R_4 為氫或 -(C=O)CH_3；

更明確的說，

在化合物 1 中，R_2 為 -O(C=O)C_6H_5，

R_3 為 (Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（6　）

R_4 為氫；

在化合物 2 中，R_2 為 -O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$、

R_3 為 (Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為氫；

在化合物 3 中，R_2 為 -O(C=O)C_6H_5，

R_3 為 (E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為氫；

在化合物 4 中，R_2 為 -O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$、

R_3 為 (E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為氫；

在化合物 5 中，R_2 為 -O(C=O)C_6H_5，

R_3 為 (E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為 -(C=O)CH_3；

在化合物 6 中，R_2 為 -O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$、

R_3 為 (E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為 -(C=O)CH_3；

具治療用途的醫藥學組合物及方法中的較佳化合物為本發明之化合物 3 及 4，尤其是化合物 3。

明確的說，本發明係關於使用一種或多種三萜烯皂苷類於製備醫藥組合物以治療被利什曼原蟲品系感染的寄主之利什曼病，其中皂角素之分子式為(I)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

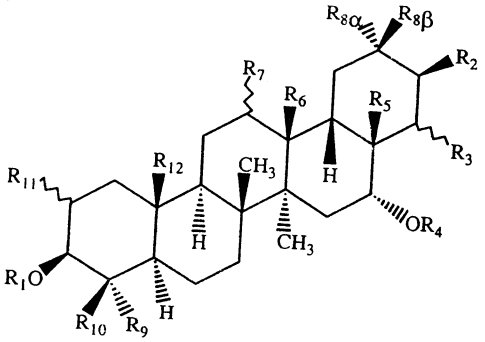
裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（　）



其立體異構物形式或其醫藥學上可接受的加成鹽，

其中

R_1 為氫、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基、經苯基取代之-(C=O)C_{2-5}烯基、單醣類基團或寡醣類基團；

R_2 為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基；

R_3 為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基；

R_4 為氫、C_{1-6}烷基、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基、-(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-(C=O)C_{2-5}烯基；

R_5 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、COOH；或

R_5及R_2形成式-C(=O)-O-之二價基；

R_6及R_7為氫；或共同形成一種鍵結；或

R_5及R_6形成下式之二價基

-CH_2-O-　　(a)
-CH(OR_{13})-O-　　(b)
-C(=O)-O-　　(c)

其中 R_{13} 為氫、C_{1-6}烷基或-(C=O)C_{1-5}烷基

$R_{8\alpha}$、及 $R_{8\beta}$ 係各自獨立為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（8　）

CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、$CH(OCH_3)_2$、CH=NOH、COOH；或

$R_{8\beta}$及R_3形成式-C(=O)-O-之二價基；或

$R_{8\beta}$及R_5形成式-CH_2O-CHOH之二價基

R_9為CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、COOH；

R_{10}為CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、COOH；

R_{11}為氫、羥基或O-C(=O)C_{1-5}烷基；或R_{10}及R_{11}形成二價之式-CH_2O-基；及

R_{12}為CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、CH=NOH或COOR。

較佳的式(1)化合物中

R_1為氫、-(C=O)C_{1-5}烷基、或寡醣類基團

R_3為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基

R_4為氫、C_{1-6}烷基、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基

R_5為CH_2OH、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO；及

R_6及R_7共同形成一種鍵結；或

R_5及R_6形成下式之二價基

$-CH_2-O-$　(a)

$-CH(OR_{13})-O-$　(b)

-C(=O)-O-　(c)

其中R_{13}為氫、C_{1-6}烷基或-(C=O)C_{1-5}烷基；及

R_7為氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（9　）

$R_{8\alpha}$　為 CH_3；

$R_{8\beta}$　為 CH_3、CH_2OH、CHO、$CH(OCH_3)_2$、CH=NOH、COOH；或

$R_{8\beta}$ 及 R_3 形成式 -C(=O)-O- 之二價基；或

$R_{8\beta}$ 及 R_5 形成式 $-CH_2O-CHOH$ 之二價基

R_{10} 為 CH_3、CH_2OH；

R_{11} 為氫、羥基或 $O-C(=O)C_{1-5}$ 烷基；或

R_{10} 及 R_{11} 形成式 $-CH_2O-$ 之二價基；及

R_{12} 為 CH_3、CH_2OH、$CH_2O-C(=O)CH_3$、CHO、CH=NOH.

特佳的式(1)化合物中

R_1 為氫或寡醣類基團；

R_2 為氫、羥基、$-O(C=O)C_{1-5}$ 烷基、$-O(C=O)C_{2-5}$ 烯基、$-O(C=O)C_6H_5$ 或經苯基取代之 $-O(C=O)C_{2-5}$ 烯基；

R_3 為氫、羥基、$-O(C=O)C_{1-5}$ 烷基、$-O(C=O)C_{2-5}$ 烯基、經苯基取代之 $-O(C=O)C_{2-5}$ 烯基；

R_4 為氫、C_{1-6} 烷基、$-(C=O)C_{1-5}$ 烷基、$-(C=O)C_{2-5}$ 烯基、經苯基取代之 $-(C=O)C_{2-5}$ 烯基；

R_5 為 CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2O-C(=O)CH_3$、CHO、COOH；及

R_6 及 R_7 共同形成一種鍵結；或

R_5 及 R_6 形成下式之二價基

$-CH_2-O-$　(a)

$-CH(OR_{13})-O-$　(b)

$-C(=O)-O-$　(c)

其中 R_{13} 為氫；及

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明 (10)

R_7 為氫

$R_{8\alpha}$ 及 $R_{8\beta}$ 均為 CH_3

R_9 為 CH_3；

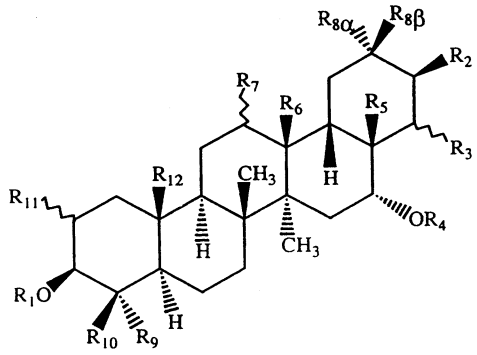
R_{10} 為 CH_3

R_{11} 為氫；及

R_{12} 為 CH_3。

式(I)化合物可用已知技藝之方法相互轉換。尤其是鹼性介質中之皂化反應、酸性介質中之酯基轉換作用、及寡醣類部份的酵素降解以產生糖苷配基，即式(I)化合物中 R_1 為氫。

本發明亦關於減輕臨床表現形式之方法，及治癒人類及動物因感染利什曼原蟲屬原生動物寄生蟲的利什曼病，以及包括對感染的寄主投用有效治療量之式(I)化合物



其立體異構物的形式或其醫藥學上可接受的加成鹽，

其中

R_1 為氫、-(C=O)C_{1-5} 烷基、-(C=O)C_{2-5} 烯基、經苯基取代之-(C=O)C_{2-5} 烯基、單醣類基團或寡醣類基團；

R_2 為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5} 烷基、-O(C=O)C_{2-5} 烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5} 烯基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（11）

R_3 為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基；

R_4 為氫、C_{1-6}烷基、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基、-(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-(C=O)C_{2-5}烯基；

R_5 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、COOH；或

R_5 及 R_2 形成式-C(=O)-O-之二價基；

R_6 及 R_7 為氫；或共同形成一種鍵結；或

R_5 及 R_6 形成下式之二價基

$-CH_2-O-$ (a)

$-CH(OR_{13})-O-$ (b)

$-C(=O)-O-$ (c)

其中 R_{13} 為氫、C_{1-6}烷基或-(C=O)C_{1-5}烷基

$R_{8\alpha}$ 及 $R_{8\beta}$ 係各自獨立為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、$CH(OCH_3)_2$、CH=NOH、COOH；

$R_{8\beta}$ 及 R_3 形成式-C(=O)-O-之二價基；

$R_{8\beta}$ 及 R_5 形成式-CH_2O-CHOH之二價基

R_9 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、COOH；

R_{10} 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)C_{1-5}烷基、CHO、COOH；

R_{11} 為氫、羥基或 O-C(=O)C_{1-5}烷基；或 R_{10} 及 R_{11} 形成式-CH_2O-之二價基；及

R_{12} 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (12)

CH=NOH、或 COOH。

為了治療利什曼病，式(I)化合物可以內含常見的非毒性醫藥學上可接受的載體、輔助劑及載劑，其劑量單位配方以口服的、局部、非經腸的、吸入噴灑方式或直腸投用。本文中非經腸的方式包括對感染利什曼原蟲生物體之患者進行皮下注射、靜脈、肌肉、胸腔內注射、動脈注射、或灌流方法。

內含活性成分的醫藥學組合物可為適於口服的形式，例如：藥片、片劑、錠劑、水溶性或油狀的溶液或懸浮液、分散的粉末或顆粒、乳狀液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑。口服的組合物可依據任何已知技藝之方法製備生產醫藥學的組合物，此組合物可含一種或多種藥劑，其係選自：增甜劑、調味劑、著色劑及保存劑以產生醫藥學上精緻的及美味的製品。含活性成分之藥片可與非毒性的醫藥學上可接受的賦形劑預先混合，製造藥片適當的預混物包括(但非限於)惰性稀釋劑、造粒及崩解劑、及潤滑劑。藥片可為未塗覆的或用已知的技藝塗覆以延緩胃腸道中之崩解及吸附，因而提供長期之長效作用；蓋住不佳之味料或口感；或改進外觀及辨視性。

含活化的材料懸浮液可與適於製作懸浮水溶液之賦形劑預先混合。此賦形劑為懸浮劑、分散或溼化劑。該懸浮水溶液亦可含一種或多種防腐劑，油狀的懸浮液可用適當的植物油或礦物油(例如：液體石蠟)懸浮活性成分調製妥。油狀的懸浮液可含增稠劑、增甜劑、及調味劑製作成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (13)

可口的口服製劑。此類組合物中可添加可接受的抗氧化劑保存。

經添加水後適於製備懸浮水溶液之可分散的粉末及顆粒之活性成分可與分散或溼化劑、懸浮劑及一種或多種防腐劑預先混合。

本發明醫藥學的組合物亦可為水包油(o/w)或油包水(w/o)乳狀液的形式。油相可為內含適當的乳化劑及抗氧化劑之醫藥學上適當的植物油、花生油、或礦物油。水相可含乳化劑、增稠劑及防腐劑。乳狀液亦可含增甜劑、著色劑及調味劑。

糖漿及酏劑可與增甜劑調製。此調製劑亦可含鎮痛劑、保存劑及風味劑及著色劑。

醫藥學的組合物可為滅菌之注射製劑形式，例如：滅菌之注射水溶性或含油的溶液或非毒性非經腸之可接受的稀釋劑或溶劑懸浮液。適用之可接受的載劑及溶劑為水、杯格氏溶液及等張之氯化鈉溶液。此外，滅菌、固定之油類亦常見作為溶劑或懸浮液。此目的中可使用任何混合之固定的油類，包括合成的單-或二甘油酯、脂肪酸及其他適當的注射添加劑。懸浮液可依據已知的技藝使用適當的分散或溼化劑及懸浮劑調製。

式(I)化合物亦可以栓劑或其他調製劑，例如：直腸投藥的溶液或懸浮液的藥物形式投用。製備栓劑時係將藥物與適當的非刺激性賦形劑混合，彼在常溫下為固體、但在直腸溫度下則以液體形式釋放藥物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (14)

式(I)化合物之每日劑量視各種狀況而異，例如 1.0 至 2,000 毫克。較佳者，醫藥組合物中式(I)化合物與載體，係以內含 5、10、25、50、100、150、250 或 500 毫克之活性成分對待治療病人投用適當劑量的次分劑量。有效量之藥物一般含約 0.01 毫克至約 50 毫克/公斤體重之劑量。較佳者，介於約 0.1 毫克至約 7 毫克/公斤體重。

據了解，任何特定病人的特定劑量需視各種因素而定，包括：使用之特定的化合物之活性、年齡、體重、一般的健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥路徑、分泌速率、藥物組合及器官系統受影響的嚴重性及治療之須求。

實驗部份

從芭蘭賽杜山莖分離三萜烯皂苷類

將以空氣乾燥之芭蘭賽杜山莖的粉末樹葉(3 公斤)依序用氯仿萃取去除非極性材料，然後用甲醇：水(9：1)萃取。將醇系萃取物在減壓下揮發，殘餘物用正丁醇(經水飽和)及水分配。揮發有機層至乾燥。殘餘物用丙酮清洗及過濾。內含皂苷類不溶於丙酮的部份(10 克)用逆相 BPLC(靜相為 RP-18 HS BDS Hyperprep 100Å，8 微米；200 克，ϕ 管柱 5 公分)使用以下之梯度溶析液系統純化：

A：0.5%乙酸銨水溶液，

B：甲醇及

C：乙腈

流速為 80 毫升/分鐘，235 毫微米下以 UV-偵測。使用之梯度溶析液系統為(t = 0 分鐘)A:B:C(60:20:20)至(t = 50 分

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (15)

鐘)A:B:C(0:50:50)得到純皂角素混合物(5 克)，包括六種化合物。

用相同之管柱在相同之條件下使用上述之梯度溶劑系統進行分離六種皂苷類。依溶析之次序得到以下之化合物：

化合物 1：MW = 1532，λ_{max} = 223.3 毫微米 ；可進一步的純化，使用固定溶劑組成的溶劑系統 A:B:C(33:64:03)；產率 230 毫克。

化合物 2：MW= 1510，λ_{max} = 209.2 毫微米；梯度溶析系統：(t = 0 分鐘) A:B:C(42:29:29)至(t =終止時)A:B:C(24:38:38)；產率 110 毫克。

化合物 3：MW = 1532，λ_{max} = 222.1 毫微米；固定溶劑組成的溶劑系統：A:B:C(40:30:30)；產率 1,000 毫克。

化合物 4：MW = 1510，λ_{max} =202.2 毫微米；固定溶劑組成的溶劑系統：A:B:C(59:00:4 1)；產率 1,000 毫克。

化合物 5：MW = 1574，λ_{max} = 203.4 毫微米；及固定溶劑組成的溶劑系統：A:B:C(32:34:34)；產率 220 毫克。

化合物 6：MW = 1552，λ_{max} = 216.3 毫微米；固定溶劑組成的溶劑系統：A:B:C(32:34:34)，回收(4 次)；產率 230 毫克.

評估抗利什曼原蟲之活性

以下實施例所使用之測試藥物 PX 內含分離自芭蘭賽杜山莖之皂苷類混合物。

1. 活體外抗利什曼原蟲之活性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (16)

活體外生長利什曼原蟲生物體之方法及篩選方法可參見國際文獻。測試方法可有彈性，且依據特定目的及測試化合物之特性調整。簡言之，使用以下活體外之方法：將源自實驗齧齒動物或巨噬細胞細胞株之初級腹膜的巨噬細胞種入多孔組織培養容器內，並使其吸附約 24 小時。添加適當感染比例之無鞭毛體利什曼原蟲(取自感染無鞭毛體的供體動物之目標組織或感染鞭毛體的培養組織)或前鞭毛體利什曼原蟲及各種稀釋濃度之藥物或測試化合物。測試藥物係溶於可耐活體外測試系統的適當溶劑(DMSO；水、醇類、及等類似功能之溶劑)並添加在組織培養液中。在 37℃ 下 5%CO_2 中進行培養 5-15 天。未感染的對照組培養細胞亦進行處理以測定選擇性指數。並包括以參考藥物處理的培養細胞以測定測試藥物之相對藥效。藥品活性係用染色方法測定總寄生蟲荷載之百分比降低或與未處理的對照培養組比較巨噬細胞感染的數目。用顯微鏡記讀，測定 EC_{50} 值(50%抑制的有效濃度)。降低之百分比及 EC_{50} 值可作為活體外抗利什曼原蟲活性的指標並可顯著的發現臨床上有用之藥劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (17)

表 1：活體外初級老鼠巨噬細胞抗利什曼原蟲之活性

利什曼原蟲之品種		EC_{50}(微克/毫升)				
		PX	膽影葡胺(meglumine)	噴妥始坦(pentostam)	兩性素-B	衣他共氮雜茂(itraconazol)
內臟型(Visceral)	黑熱利什曼原蟲(L.donovani)	0.05	12	6	0.1	> 12.5
	幼兒利什曼原蟲(L.infantum)	0.05	12	6	0.1	> 12.5
皮膚型蟲(Cutaneous)	墨西哥利什曼原(L.mexicana)	1	>50	25	0.1	nd
	主要利什曼原蟲(L.major)	5	>50	>50	0.2	nd
黏皮膚型(Mucocutaneous)	巴拿馬利什曼原蟲(L.panamensis)	nd	nd	nd	nd	nd
	主要利什曼原蟲(L.major)	nd	nd	nd	nd	nd

nd：未測定

2. 活體中抗利什曼原蟲之活性

活體中維持利什曼原蟲生物體之方法及動物模式載於國際文獻。Balb-C 老鼠及黃金倉鼠為經初步分離、維持及使用人造感染模式的較佳實驗室動物。測試方法可有彈性且可依據特定目的及測試化合物之特性調整。簡言之，使用以下之活體中方法：

內臟型的利什曼原蟲品系：將 Balb-C 老鼠或年輕的倉鼠用源自感染供體動物的目標器官(一般而言為脾臟)或活體外培養之寄生蟲形式的無鞭毛體(約 10^6 至 10^7)經靜脈感染。動物用不同劑量含量(劑量範圍：0.1 至 80 毫克/公斤之 100%DMSO 或任何其他可接受的載劑)之測試化合物治療，使用不同投藥路徑及治療流程。在感染後不同時間(治療地)內、併發感染(預防性地)或感染前(殘存的活性)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明 (18)

即開始進行治療。在預防性的研究設計中，測試藥物在人為感染利什曼原蟲前或在感染的同時進行第一次投藥。治療的研究設計中，人為感染利什曼原蟲後數週進行首次投用測試藥物(早期治療=首次出現臨床症候時；晚期的治療=臨床症狀完全呈現或轉變成慢性時)。藥品活性之評估係測定肝或任何其他相關的目標組織/器官中總寄生蟲含量，並與未經治療的對照組動物中組織/器官之含量比較。無鞭毛體之平均數目係用印染的抹片或載玻片以定量或以半定量的方式計算。降低之百分比即可作為抗利什曼原蟲活性的指標並據以顯著的發掘具有臨床用途之藥劑。最低之活化劑量(LAD)之定義為在初級目標器官/組織中降低寄生蟲含量至少 80%之最低劑量。

表 II：活體中老鼠及倉鼠抗內臟型利什曼原蟲之活性

動物	**給藥療程**	**非經腸的給藥後(毫克/公斤)降低目標器官寄生蟲荷載之%**								
物種	頻率	時間	40	20	10	5	2.5	1.25	0.63	0.32
老鼠	5x	預防	100	100	100	100	100	100	100	98
		治療	100	100	100	100	100			
	1X	預防	100	100	100	100	100			
		治療				98	90	80		
倉鼠	5x	預防	100	100	100					
		治療				100	100			
	1X	預防				100	100	100		
		治療								

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (19)

表 III：活體外及活體中抗內臟型幼兒利什曼原蟲之活性

產物	抗幼兒利什曼原蟲活性		結果 活性計分
	活體外 IC_{50}(毫微克/毫升)	活體中 LAD(毫克/公斤 1x)	
PX	50	0.4	+++
化合物-1	70	0.8	++
化合物-2	50	>0.8	++
化合物-3	20	0.2	+++
化合物-4	20	0.4	+++
化合物-5	3400	>0.8	+
化合物-6	700	>0.8	+
Tri-OH 衍生物	10,000	>40	無活性
Aglycon 衍生物	>50,000	>40	無活性

皮膚型及黏液皮膚型利什曼原蟲品系：Balb-C 老鼠或年輕的倉鼠經真皮內的用源自感染供體動物的目標器官(一般而言為損害之皮膚)或活體外培養之寄生蟲形式的無鞭毛體(約 10^6 至 10^7)感染。動物用不同劑量含量(毫克/公斤 之 100%DMSO 或任何其他可接受的載劑)之測試化合物治療，使用不同之投藥路徑及治療流程。在感染前(預防性地)，感染後不同之時間(治療地)即開始進行治療。預防性的研究設計中，測試藥物在人為感染利什曼原蟲前或在感染的同時進行第一次投藥。治療的研究設計中，人為感染利什曼原蟲後數週進行首次投用測試藥物(早期治療=當首次出現臨床症候時；晚期的治療= 當臨床症狀完全呈現或轉變成慢性時)。藥品活性之評估係測定相關的目標組織/器官中損害之嚴重性(第一係數)或相關的目標

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (20)

組織/器官中之寄生蟲含量(第二係數)，並與未治療的對照組動物比較。損害大小係使用 J. El-On.及 A.D. Hamburger [Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 81, 734-737(1987)]之方法定量之評估。降低之百分比即可作為抗利什曼原蟲活性的指標並據以顯著的發掘具有臨床用途之藥劑。最低之活化劑量(LAD)之定義為在初級目標器官/組織中預防損害之發展，停止損害進一步的演化或對損害引發臨床治療。

表 IV：活體中老鼠及倉鼠抗皮膚型及黏液皮膚型利什曼原蟲品系之抗利什曼原蟲的活性

A.預防性的治療

預防性研究的設計係在進行人為的利什曼原蟲感染之前第一次投用測試藥物

墨西哥利什曼原蟲(預防)組別	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
未處理的對照組	0	0	0	0	0	1	1	10	33	59	86	108	98
兩性素-B 10 毫克/公斤	0	0	0	0	0	1	2	7	13	34	85	101	112
噴妥始坦 250 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	1	9	13	22	37	50	51
PX 10 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 2.5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (21)

主要利什曼原蟲(預防)組別	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
未處理的對照組	0	0	1	1	17	20	27	72	113
兩性素-B 10 毫克/公斤	0	0	1	1	12	31	41	57	95
噴妥始坦 250 毫克/公斤	0	0	1	1	7	16	20	32	60
PX 10 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 2.5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

巴拿馬利什曼原蟲(預防)組別	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
未處理的對照組	0	0	0	0	1	6	30	42	49	58	55	67	56
兩性素-B 10 毫克/公斤	0	0	0	0	1	9	15	30	30	42	42	43	39
噴妥始坦 250 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 10 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PX 5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1PX 2.5 毫克/公斤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

B.治病性的治療

在治病的研究設計中，人為感染利什曼原蟲品系後數週(一般而言為首次出現臨床症候時)進行首次投用測試藥物。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (22)

墨西哥利什曼原蟲(治病)組別	劑量毫克/公斤	頻率/週	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數				
			5**	6	7	8	9
未處理的對照組			1.7	3.6	10.7	17.7	32.8
噴妥始坦	250	2x	2.5	4.9	8.5	13.3	19.2
Px	1	1x	1.8	3.6	4.2	3.1	2.2
Px	1	2x	2.2	3.7	3.6	2.4	2.3
Px	2	1x	1.6	2.6	1.3	1.3	1.4
Px	2	2x	1.3	1.1	1.8	0.7	0.6

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

**治療起始

主要利什曼原蟲(治病)組別	劑量毫克/公斤	頻率/週	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數							
			2**	3	4	5	6	7	8	9
未處理的對照組			1	14	32	42	50	59	64	148
噴妥始坦	250	2x	1	13	24	33	36	42	48	123
Px	1	1X	1	14	27	34	40	46	59	64
Px	1	2x	1	12	19	27	32	33	32	33
Px	2	1X	1	16	25	30	33	38	42	42
Px	2	2x	1	9	23	29	30	28	32	35

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

**治療起始

巴拿馬利什曼原蟲(治病)組別	劑量毫克/公斤	頻率/週	皮膚損害之範圍大小*感染後之週數				
			5	6	7	8	9
未處理的對照組			2.8	8.5	20.8	30.5	
噴妥始坦	250	2x	2.3	1.2	0.5	0.1	
Px	1	1X	2.2	2.1	3.5	3.7	
Px	1	2x	1.2	1.8	2.8	1.2	
Px	2	1X	1.9	4.0	4.8	2.6	
Px	2	2x	2.9	1.6	2.3	1.7	

*使用之公式為：[垂直的直徑 x 水平的直徑]/2(毫米 ^{2})

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (23)

**治療起始

表 V：活體中 PX 混合物抗不同之利什曼原蟲品系之抗利什曼原蟲活性

		Balb-C 老鼠*中最低活化劑量(LAD)的療程	
模式	PX	銻葡萄糖酸鈉 噴妥始坦@	兩性素-B(amphotericin) 防載龍(Fungizone@)
黑熱利什曼原蟲			
預防性的	0.4 毫克/公斤，1 x	250 毫克/公斤，1 x	無效
早期治療	1.6 毫克/公斤，1x	250 毫克/公斤，1x	無效
晚期治療	nd	nd	nd
殘存的活性	單一的 2.5 毫克/公斤 劑量後 5 天	nd	無效
墨西哥利什曼原蟲			
預防性的	< 0.5 毫克/公斤，6x(另一天)	>> 250 毫克/公斤，6x(另一天)	無效
早期治療	<1 毫克/公斤，4x(於第 4 週)	>> 250 毫克/公斤，8x(於第 4 週)	nd
晚期治療	<1 毫克/公斤，2x/w 為期 4 週	nd	nd
巴拿馬利什曼原蟲			

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明 (24)

預防性的	<0.5 毫克/公斤，6x(另一天)	< 250 毫克/公斤，6x (另一天)	無效
早期治療	1 毫克/公斤，4x(於第 4 週)	< 250 毫克/公斤，8x(於第 4 週)	nd
晚期治療	<1 毫克/公斤，2x/w 為期 4 週	nd	nd
主要利什曼原蟲			
預防性的	2 毫克/公斤，6x(另一天)	>> 250 毫克/公斤，6x(另一天)	無效
早期治療	1 毫克/公斤，4x(於第 4 週)	>> 250 毫克/公斤，8x(於第 4 週)	nd
晚期治療	1 毫克 1 公斤，22x(於第 11 週)	nd	nd

*：內臟型以肝臟中無鞭毛體含量及皮膚型以損害大小為計

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

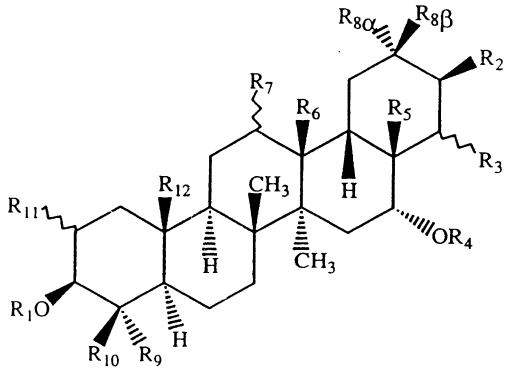
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：抗原生動物之皂苷類）

自內豆蔻科之植物中可分離出下式之皂苷類



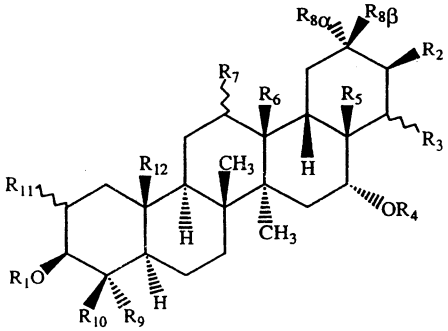
及其立體異構物形式或其醫藥學上可接受的加成鹽，

其中

R_1為氫、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基、經苯基取代

英文發明摘要（發明之名稱：ANTIPROTOZOAL SAPONINS）

Saponins of formula



a stereoisomeric form thereof or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof, wherein

R_1 is hydrogen, -(C=O)C_{1-5}alkyl, -(C=O)C_{2-5}alkenyl, -(C=O)C_{2-5}alkenyl substituted with phenyl, a monosaccharide group or an oligosaccharide group ;

R_2 is hydrogen, hydroxy, -O(C=O)C_{1-5}alkyl, -O(C=O)C_{2-5}alkenyl, -O(C=O)C_6H_5, or -O(C=O)C_{2-5}alkenyl substituted with phenyl ;

R_3 is hydrogen, hydroxy, -O(C=O)C_{1-5}alkyl, -O(C=O)C_{2-5}alkenyl, -O(C=O)C_6H_5, or -O(C=O)C_{2-5}alkenyl substituted with phenyl ;

R_4 is hydrogen, C_{1-6}alkyl, -(C=O)C_{1-5}alkyl, -(C=O)C_{2-5}alkenyl, -(C=O)C_6H_5, or -(C=O)C_{2-5}alkenyl substituted with phenyl ;

R_5 is CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O-C(=O)CH_3, CHO, COOH ; or

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

之-(C=O)C_{2-5}烯基、單醣類基團或寡醣類基團；

R_2為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基；

R_3為氫、羥基、-O(C=O)C_{1-5}烷基、-O(C=O)C_{2-5}烯基、-O(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-O(C=O)C_{2-5}烯基；

R_4為氫、C_{1-6}烷基、-(C=O)C_{1-5}烷基、-(C=O)C_{2-5}烯基、-(C=O)C_6H_5、或經苯基取代之-(C=O)C_{2-5}烯基；

R_5為CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、COOH；或

R_5及R_2形成式-C(=O)-O-之二價基；

R_6及R_7為氫；或共同形成鍵結；或

R_5及R_6形成下式之二價基

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

R_5 and R_2 form a divalent radical of formula -C(=O)-O- ;

R_6 and R_7 are hydrogen; or taken together they form a bond; or

R_5 and R_6 form a divalent radical of formula

-CH_2-O- (a), -CH(OR_{13})-O- (b), -C(=O)-O- (c), wherein R_{13} is hydrogen, C_{1-6}alkyl or -(C=O)C_{1-5}alkyl ;

$R_{8\alpha}$ and $R_{8\beta}$ each independently represent CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O-C(=O) C_{1-5}alkyl, CHO, $CH(OCH_3)_2$, CH=NOH, COOH ;

$R_{8\beta}$ and R_3 form a divalent radical of formula -C(=O)-O- ;

$R_{8\beta}$ and R_5 form a divalent radical of formula -CH_2O-CHOH- ;

R_9 is CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O-C(=O)C_{1-5}alkyl, CHO, COOH ;

R_{10} is CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O-C(=O)C_{1-5}alkyl, CHO, COOH ;

R_{11} is hydrogen, hydroxy or O-C(=O)C_{1-5}alkyl ; or R_{10} and R_{11} form a divalent radical of formula -CH_2O- ; and

R_{12} is CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, CH_2O-C(=O)CH_3, CHO, CH=NOH, or COOH

can be isolated from plants of the family *Myrsinaceae* and used to decrease the infectiousness of and reduce the mortality associated with protozoan parasites of the genus *Leishmania* which are responsible for a group of conditions known as leishmaniases.

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

$-CH_2-O-(a)$、$-CH(OR_{13})-O-(b)$、$-C(=O)-O-(c)$，其中 R_{13} 為氫、C_{1-6} 烷基或 $-(C=O)C_{1-5}$ 烷基；

$R_{8\alpha}$ 及 $R_{8\beta}$ 係各自獨立為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2O-C(=O)C_{1-5}$ 烷基、CHO、$CH(OCH_3)_2$、CH=NOH、COOH；

$R_{8\beta}$ 及 R_3 形成式 $-C(=O)-O$ 之二價基；

$R_{8\beta}$ 及 R_5 形成式 $-CH_2O-CHOH$ 之二價基；

R_9 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2O-C(=O)C_{1-5}$ 烷基、CHO、COOH；

R_{10} 為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2O-C(=O)C_{1-5}$ 烷基、CHO、COOH；

R_{11} 為氫、羥基或 $O-C(=O)C_{1-5}$ 烷基；或 R_{10} 及 R_{11} 形成式 -

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

CH_2O-之二價基；及

R_{12}　為 CH_3、CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2O-C(=O)CH_3、CHO、CH=NOH、或 COOH

且可用於降低利什曼原蟲屬原生動物寄生蟲感染及減低與其相關的利什曼病之死亡率。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

公告本

修正補充 93年10月14日

專利申請案第 88123067 號
ROC Patent Appln. No. 88123067
修正後無劃線之申請專利範圍中文本 – 附件(二)
Amended Claims in Chinese – Encl. (II)
(民國 93 年 10 月 14 日送呈)
(Submitted on October 14 , 2004)

1. 一種利用下列方法自內豆蔻科杜山莖(Maesa)屬芭蘭賽杜山莖(Maesa balansae)分離之三萜烯皂苷類，其中該方法包含以下之步驟

(a) 用酒精萃取乾燥的植物部份及濃縮萃取物，

(b) 從萃取物中用非極性溶劑以液體-液體萃取法去除非極性溶析份，

(c) 進一步的從醇類萃取物中用液體-液體萃取法、過濾及色層分析法純化皂苷類，及

(d) 色層分析法包含使用以下梯度溶析液系統之逆相液態色層分析法：

A：0.5%乙酸銨水溶液

B：甲醇

C：乙腈

其中 t = 0 時，(A:B:C)=(60:20:20)及 t =結束時，(A:B:C)=(0:50:50)，其中該皂角素有以下之特性：

化合物 1：MW = 1532，λ_{max}= 228.6 毫微米，λ_{max2}= 273.3 毫微米；

化合物 2：MW = 1510，λ_{max} = 223.9 毫微米，λ_{max2}= 274.5 毫微米；

化合物 3：MW = 1532，λ_{max} = 279.2 毫微米，λ_{max2}=

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

六、申請專利範圍

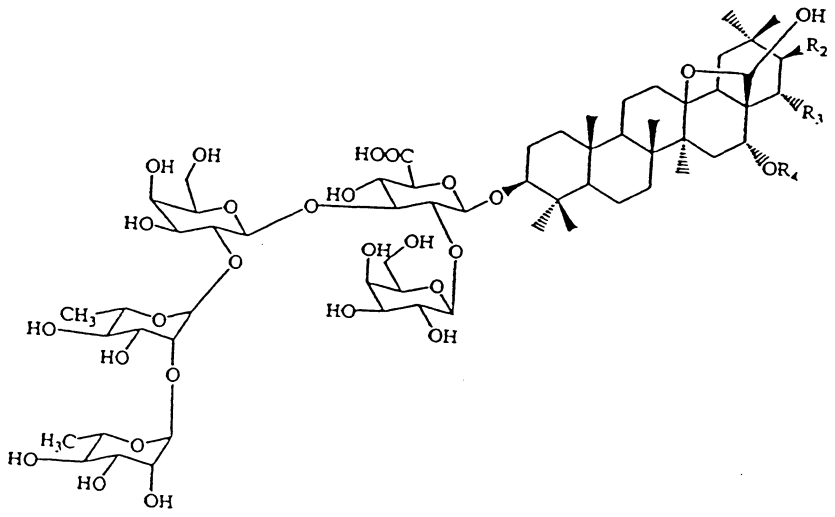
223.9 毫微米

化合物 4：MW = 1510，λ_{max} = 280.4 毫微米，λ_{max2}= 222.7 毫微米

化合物 5：MW = 1574，λ_{max} = 276.8 毫微米，λ_{max2}= 225.0 毫微米；或

化合物 6：MW = 1552，λ_{max} = 279.2 毫微米，λ_{max2}= 223.9 毫微米；

且該三萜烯皂苷類具有如下之結構式：



。

其中 R_2 為-O-(C=O)C_{2-5} 烯基或-O-(C=O)C_6H_5，R_3 為可經苯基取代之-O-(C=O)C_{2-5} 烯基，及 R4 為氫或-O-(C=O)C_{1-5} 烷基。

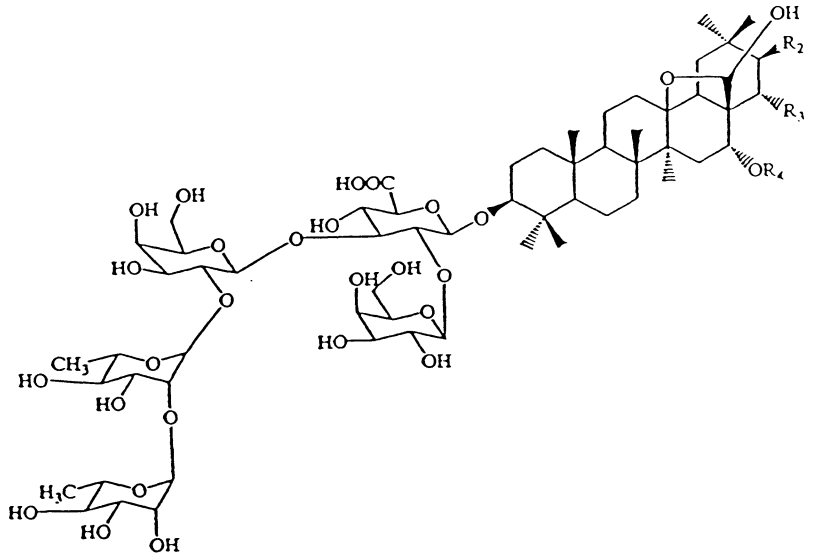
2. 一種下式之三萜烯皂苷類，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍



其中 R_2 為-O(C=O)C_6H_5 或-O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$，

R_3 為(E)或(Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，及

R_4 為氫或-(C=O)CH_3。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

在化合物 1 中，R_2 為-O(C=O)C_6H_5,

R_3 為(Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5,

R_4 為氫；

在化合物 2 中，R_2 為-O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$、

R_3 為(Z)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5,

R_4 為氫；

在化合物 3 中，R_2 為-O(C=O)C_6H_5，

R_3 為(E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為氫；

在化合物 4 中，R_2 為-O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$，

R_3 為(E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

R_4 為氫；

在化合物 5 中， R_2 為-O(C=O)C_6H_5，

R_3 為(E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

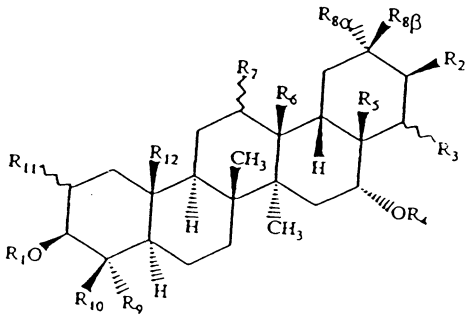
R4 為-(C=O)CH3；

在化合物 6 中， R_2 為-O(C=O)C(CH_3)=$CHCH_3$、

R_3 為(E)-O(C=O)CH=CH-C_6H_5，

R_4 為-(C=O)CH_3。

4. 一種用於治療寄主感染利什曼原蟲(Leishmania)之利什曼病之醫藥組合物，其中皂角素為



及其立體異構物的形式或醫藥學上可接受的加成鹽，其中

R_1 為寡醣類基團；

R_2 為-O(C=O)C_{2-5}烯基或-O(C=O)C_6H_5；

R_3 為-O(C=O)C_{2-5}烯基，其可為苯基所取代；

R_4 為氫或-O(C=O)C_{1-5}烷基；

R_5與 R_6形成下式之二價基

-$CH(OR_{13})$-O- (b)，

其中 R_{13}為氫；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

R_7 為氫；

$R_{8\alpha}$ 與 $R_{8\beta}$ 各自獨立代表 CH_3；

R_9、R_{10} 與 R_{12} 為 CH_3；及

R_{11} 為氫；

5 為活性成分及一醫藥上可接受之賦形劑。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其係調製成供非經腸投藥之用。

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）