



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201350110 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102102136

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/215 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

*A61P39/02 (2006.01)*

*A61P25/00 (2006.01)*

*A61P25/16 (2006.01)*

*A61P13/08 (2006.01)*

*A61P19/02 (2006.01)*

*A61P21/04 (2006.01)*

*A61P13/00 (2006.01)*

*A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/01/18 美國

61/588,162

2012/01/18 美國

61/588,165

2012/01/18 美國

61/588,167

(71)申請人：華鴻新藥股份有限公司 (美國) BIOSUCCESS BIOTECH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：張 理查 CHANG, RICHARD D. (US)；鄭陶漢 ZHENG, TAO HAN EUGENE (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：193 項 圖式數：0 共 212 頁

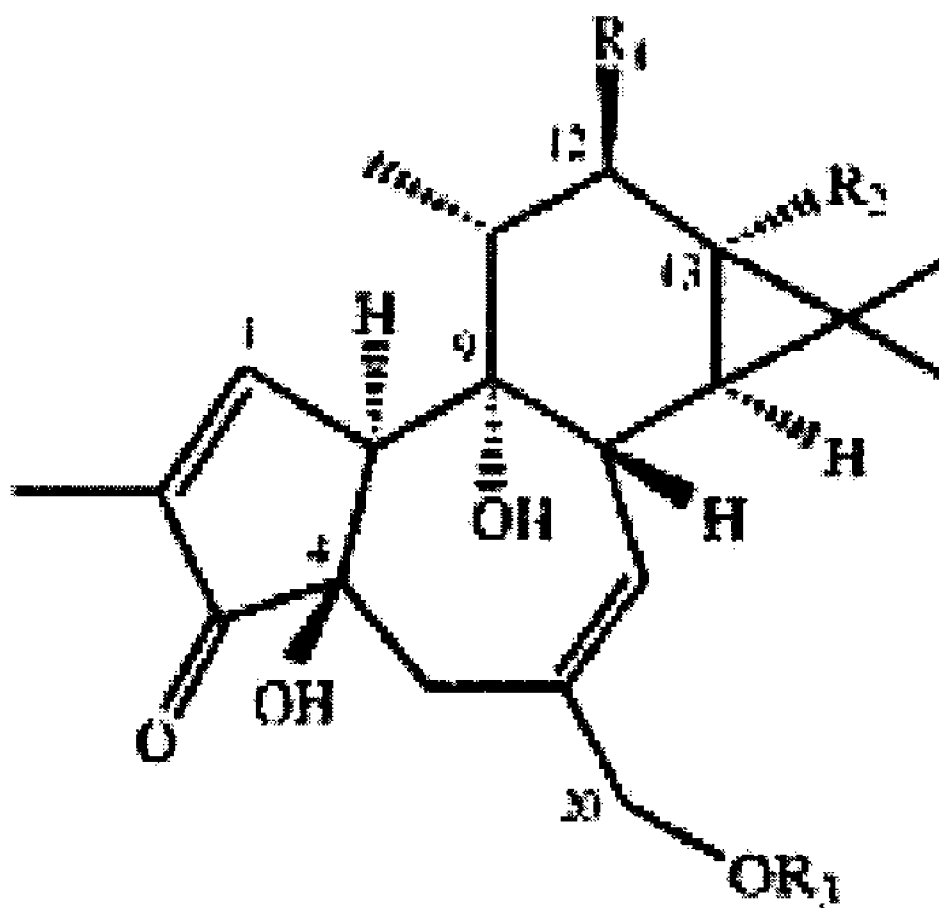
(54)名稱

使用巴豆酯之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF PHORBOL ESTERS

(57)摘要

一種包含巴豆酯或巴豆酯之衍生物的組合物及其使用方法係提供以用於治療慢性與急性症狀。此些症狀可能藉由疾病所導致、可能為疾病之症狀或後遺症。慢性與急性症狀可由於病毒感染，例如人類免疫缺陷病毒（HIV）及後天免疫缺乏症候群（AIDS）、腫瘤疾病、中風、腎臟疾病、尿失禁、自體免疫疾病、帕金森氏症、前列腺肥大、老化、或此些疾病之治療所引起。應用巴豆酯或衍生化合物結合至少一添加劑之另外的組合物及方法係提供以產生抵抗哺乳類個體之急性與慢性症狀之更有效的治療工具。



化學式 I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201350110 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102102136

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/215 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

*A61P39/02 (2006.01)*

*A61P25/00 (2006.01)*

*A61P25/16 (2006.01)*

*A61P13/08 (2006.01)*

*A61P19/02 (2006.01)*

*A61P21/04 (2006.01)*

*A61P13/00 (2006.01)*

*A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2012/01/18 美國

61/588,162

2012/01/18 美國

61/588,165

2012/01/18 美國

61/588,167

(71)申請人：華鴻新藥股份有限公司 (美國) BIOSUCCESS BIOTECH, LTD. (US)

美國

(72)發明人：張 理查 CHANG, RICHARD D. (US)；鄭陶漢 ZHENG, TAO HAN EUGENE (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：193 項 圖式數：0 共 212 頁

(54)名稱

使用巴豆酯之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF PHORBOL ESTERS

(57)摘要

一種包含巴豆酯或巴豆酯之衍生物的組合物及其使用方法係提供以用於治療慢性與急性症狀。此些症狀可能藉由疾病所導致、可能為疾病之症狀或後遺症。慢性與急性症狀可由於病毒感染，例如人類免疫缺陷病毒（HIV）及後天免疫缺乏症候群（AIDS）、腫瘤疾病、中風、腎臟疾病、尿失禁、自體免疫疾病、帕金森氏症、前列腺肥大、老化、或此些疾病之治療所引起。應用巴豆酯或衍生化合物結合至少一添加劑之另外的組合物及方法係提供以產生抵抗哺乳類個體之急性與慢性症狀之更有效的治療工具。

## 發明摘要

※ 申請案號：102102136

※ 申請日：

102.1.18

※IPC 分類：

A61K 31/215 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 39/02 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 13/08 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 21/04 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

使用巴豆酯之組合物及方法/COMPOSITIONS AND METHODS  
OF USE OF PHORBOL ESTERS

## 【中文】

一種包含巴豆酯或巴豆酯之衍生物的組合物及其使用方法係提供以用於治療慢性與急性症狀。此些症狀可能藉由疾病所導致、可能為疾病之症狀或後遺症。慢性與急性症狀可由於病毒感染，例如人類免疫缺陷病毒(HIV)及後天免疫缺乏症候群(AIDS)、腫瘤疾病、中風、腎臟疾病、尿失禁、自體免疫疾病、帕金森氏症、前列腺肥大、老化、或此些疾病之治療所引起。應用巴豆酯或衍生化合物結合至少一添加劑之另外的組合物及方法係提供以產生抵抗哺乳類個體之急性與慢性症狀之更有效的治療工具。

## 【英文】

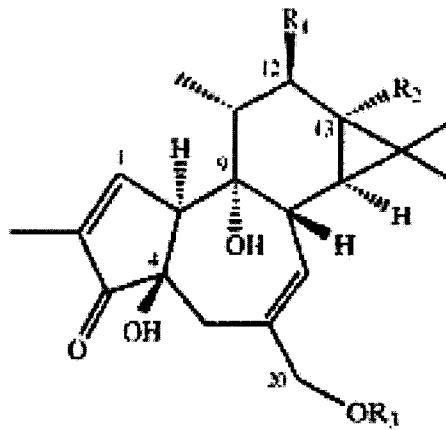
Methods and compositions containing a phorbol ester or a derivative of a phorbol ester are provided for the treatment of chronic and acute conditions. Such conditions may be caused by disease, be symptoms or sequelae of disease. Chronic and acute conditions may be due to viral infections such as HIV and AIDS, neoplastic diseases stroke, kidney disease, urinary incontinence,



autoimmune disorders, Parkinson's disease, prostate hypertrophy, aging, or the treatment of such diseases. Additional compositions and methods are provided which employ a phorbol ester or derivative compound in combination with at least one additional agent to yield more effective treatment tools against acute and chronic conditions in mammalian subjects.

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



化學式 I

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

使用巴豆酯之組合物及方法/COMPOSITIONS AND METHODS  
OF USE OF PHORBOL ESTERS

## 【技術領域】

【0001】 相關申請案之交互參照

【0002】 本申請案為主張 2007 年 1 月 31 日申請之美國臨時專利申請案，案號 60/898,810 之優先權效益之於 2008 年 1 月 31 日申請之美國專利申請案，案號 12/023,753 之部分連續案，其全部內容係併入於此作為參照。

【0003】 本發明一般地有關於巴豆酯(phorbol esters)之醫藥用途。

## 【先前技術】

【0004】 植物在歷史上以用於許多醫藥用途。世界衛生組織(WHO)估計四十億的人口，80%的世界人口正使用草本藥物於一般的健康照護(世界衛生組織於 2008 年 12 月簡報)。然而，難以從其中分離具有醫療效果之特定化合物且將其製造於商業販賣。此外，雖然活性化合物可從植物中分離出來，植物的其他成分，例如礦物質、維生素、揮發油(volatile oils)、糖苷(glycosides)、生物鹼、生物異黃酮、及其他物質亦可能參與活性成分的運作、

或該些植物習知之藥用功效，因此將植物純化及商品化為藥劑係為一挑戰。

【0005】 巴豆醇係為一種天然、雙帖類之巴豆烷家族之來自植物的有機化合物。其係於 1934 年首次由從巴豆(*Croton tiglium*)之種子提煉之巴豆油(croton oil)所分離出之水解產物，巴豆係原生於東南亞之大戟科(Euphorbiaceae family)綠葉灌木。巴豆之各種酯類具有重要的生物特性，包含已知之模擬甘油二醇(diacylglycerol)能力及活化蛋白質激酶 C (protein kinase C, PKC)、調節下游細胞訊息傳遞路徑，包含有絲分裂活化蛋白質激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)路徑。巴豆酯(phorbol esters)另外被認為會與嵌合蛋白(chimaerins)、Ras 活化子(Ras activator, RasGRP)、以及囊吸蛋白(vesicle-priming protein, Munc-13)結合。(Brose N, Rosenmund C., JCell Sci;115:4399–411 (2002))某些巴豆酯亦包含轉錄因子(nuclear factor-kappa B, NF-κB)。巴豆酯最引人注目之生理特性為其已知作為腫瘤促進因子(tumor promoters)。(Blumberg, 1988; Goel, G et al., Int, Journal of Toxicology 26, 279-288 (2007))。

【0006】 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)，亦稱為巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)，為用於致癌模式(models of carcinogenesis)中作為多重細胞株及初代細胞之用於分化及細胞凋亡之誘導物。12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯亦已知為會使因化療而造成骨髓功能低落之病人的血液中白血球及嗜中性球的提升(Han Z. T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 5363-5365 (1998))、以及抑制 MT-4 細胞中人類免疫缺陷

病毒(HIV)細胞病變的影響。(Mekkawy S. et al., *Phytochemistry* 53, 47-464 (2000))。然而，基於各種原因，包含當接觸皮膚時的腐蝕反應及其潛在毒性之疑慮，12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯並未成為治療、制約、或預防人類免疫缺陷病毒或後天免疫缺乏症候群、或作為化學治療之佐劑。事實上，巴豆酯扮演活化蛋白質激酶 C (PKC)之重要角色，其係催化由免疫反應及腫瘤發展所導致之各種細胞反應(Goel et al., *Int, Journal of Toxicology* 26, 279-288 (2007))，巴豆酯係一般地被排除在癌症或例如類風濕性關節炎之免疫疾病、或例如中風、自體免疫疾病、前列腺肥大之涉及免疫反應之症狀的治療候選可能性中。

**【0007】** 隨著現代醫學的發展，慢性與急性疾病的存活率階提升，在處理慢性症狀、急性疾病之症候群、以及治療副作用上產生新的挑戰。在認證藥劑有持續性的需求，包含以植物為基底之藥劑，其可用於治療疾病、預防急性發作所帶來之傷害、處理疾病之症狀、以及處理疾病治療之副作用。當分子標靶已製造許多成功的藥劑，經常地包含許多訊息傳遞路徑，且阻斷一路徑可被輕易地被補償。新穎且更有效地治療以及罹患各種症狀之個體的副作用處理係明確地被需要，特別是慢性或潛在發生的症狀，例如癌症、免疫疾病、自體免疫疾病、中風、類風濕性關節炎、發炎、子宮肌瘤、前列腺肥大、尿失禁、帕金森氏症、及腎臟疾病。

### **【發明內容】**

**【0008】** 本發明係有關於一種包含巴豆酯之組合物及其使用方法。此些組合物與方法係有於治療慢性或潛在發生症狀、或修

復特定疾病之急性發作所造成之傷害。

【0009】 在一實施例中，巴豆酯及巴豆酯之衍生物係用以治療疾病，例如人類免疫缺陷病毒(HIV)及其相關症狀，例如後天免疫缺乏症候群(AIDS)。本發明之組合物及方法可藉由任何手段而達到治療人類免疫缺陷病毒及其相關症狀，例如後天免疫缺乏症候群。在一些實施例中，組合物及方法可修飾哺乳類個體之人類免疫缺陷病毒接收器的活性。在其他實施例中，如此處所述之組合物及方法可降低人類免疫缺陷病毒感染個體潛伏病毒庫(latent HIV reservoirs)的病毒量。在另一實施例中如此處所述之組合物及方法可強化潛伏的病毒細胞中人類免疫缺陷病毒的活性。在另一實施例中，其可抑制人類免疫缺陷病毒的細胞病變效應(HIV-cytopathic effect)。

【0010】 在另一實施例中，包含巴豆酯及巴豆酯之衍生物之組合可用於治療或處理哺乳類個體罹患人類免疫缺陷病毒及後天免疫缺乏症候群之症狀。應用此處所述之組合物及方法所治療及處理之標的症狀包含口腔病變、疲勞、皮膚潰爛(skin thrush)、發熱、食慾不振、腹瀉、口瘡、吸收不良、血小板減少、消瘦、貧血、淋巴結腫大、易感性和嚴重程度的繼發性疾病、如鳥型結核菌(myco bacterium avium complex)、沙門氏菌病、梅毒、神經性梅毒(neurosyphilis)、肺結核(TB)、桿菌性血管瘤(bacillary angiomatosis)、黴菌病(aspergillosis)、念珠菌病、球孢子菌病(coccidioidomycosis)、李斯特菌病、骨盆腔炎(pelvic inflammatory disease)、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、隱球菌性腦膜炎(cryptococcal meningitis)、組織胞漿菌病(histoplasmosis)、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、系統性的非霍奇金淋巴瘤(systemic

non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、隱孢子蟲病、等孢子球蟲病、微孢子蟲病、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)、弓形蟲病(toxoplasmosis)、巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、肝炎、單純皰疹、帶狀皰疹、人類乳突狀瘤病毒(HPV, 尖銳濕疣(genital warts)、子宮頸癌)、傳染性軟疣、口腔毛狀白斑(oral hairy leukoplakia, OHL)、和漸進性多發局部白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), 但並不以此為限。

【0011】 在另一實施例中，包含巴豆酯及巴豆酯之衍生物的組合物可用於治療腫瘤疾病。該些腫瘤可為惡性或良性。在某些實施例中，腫瘤可為實體癌或非實體癌。在其他實施例中，腫瘤可為復發性腫瘤。在其他實施例中，腫瘤可為難以治癒的。腫瘤的例子包含，但不限於，血液系統惡性腫瘤/骨髓疾病，包括，但不限於，白血病，包含急性髓細胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)，慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)，慢性髓性白血病急變(chronic myeloid leukemia blast crisis)，脊髓異常增生(myelodysplasia)，骨髓增生性症候群(myeloproliferative syndrome)；淋巴瘤，包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；皮下腺癌(subcutaneous adenocarcinoma)；卵巢畸胎癌(ovarian teratocarcinoma)；肝癌；乳腺癌；骨癌；肺癌；胰腺癌；非小細胞肺癌和前列腺癌。適合以如此所述之方法及組合物治療之其它腫瘤症狀包含其他癌症疾病及症狀，其包含各種類型之實體腫瘤。成功的治療及/或緩解將根據傳統方法而評估，例如評估時體腫瘤之尺寸的下降、及/或以病理組織學研究評估病理腫瘤標記的成長、階段、轉移狀態或潛在、現存或表現程度等。

【0012】 於此之組合物與方法可另外地用於治療腫瘤疾病之後遺症，包含，但不以此為限，貧血；慢性疲勞；過度或容易出血，如鼻、牙齦、皮膚下出血；容易瘀傷，特別是沒有明顯原因的瘀青；呼吸急促；瘀斑；反覆發燒；牙齦腫痛；傷口癒合緩慢；骨頭和關節不適；經常性感染；體重下降；搔癢；夜間盜汗；淋巴結腫大；發燒；腹部疼痛和不適；視力障礙；咳嗽；食慾不振；胸痛；吞嚥困難；臉部、頸部和上肢腫脹；小便頻繁，尤其是在夜間；排尿或憋尿困難；尿流弱或易中斷；排尿疼痛或燒灼；勃起困難；射精痛；血尿液或血精；下背部、臀部及大腿經常疼痛或僵硬；虛弱。

【0013】 於此之組合物與方法可更用於治療常用於腫瘤疾病之治療的化學治療及放射線治療之副作用。該些副作用包含，但不限於，脫髮、噁心、嘔吐、食慾不振、酸脹、嗜中性白血球低下、貧血、血小板減少、頭暈、乏力、便秘、口腔潰瘍、皮膚搔癢、脫皮、神經和肌肉損傷、聽覺改變、消瘦、腹瀉、免疫抑制、瘀青、心臟損傷、出血、肝功能損害、腎損害、水腫、口腔和喉嚨痛、不孕、纖維化、脫毛、濕性脫屑、粘膜乾燥、眩暈和腦病變。

【0014】 在另一實施例中，於此處所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可用於調節細胞訊息傳遞路徑。此調節可具有多種結果，例如，在某些實施例中，包含巴豆酯及巴豆酯之衍生物之組合物的使用可增加哺乳類個體中白血球含量的增加。在其他實施例中，包含巴豆酯及巴豆酯之衍生物之組合物可改變哺乳類個體之Th1細胞激素的釋放。在另一實施例中，包含巴豆酯及/或巴豆酯之衍生物之組合物可改變哺乳類個體之介白素-2(IL-2)的釋放。在



另一實施例中，包含巴豆酯及/或巴豆酯之衍生物之組合物可改變哺乳類個體之干擾素(interferon)的釋放。在另一實施例中，包含巴豆酯及/或巴豆酯之衍生物之組合物可改變 ERK 磷酸化作用之速率。

**【0015】** 在另一實施例中，於此所描述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可用於預防及治療中風以及因中風所致之傷害。可藉由使用於此所描述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物而預防及治療之中風的症狀包含，但不限於，癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、或衝動。

**【0016】** 在另一實施例中，於此所描述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可用於治療類風濕性關節炎。可藉由使用於此所描述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物而預防及治療之類風濕性關節炎的症狀包含，但不限於，關節疼痛、晨僵、手臂的皮膚下組織凹凸不平、疲勞、能量的耗損、食慾不振、低燒、肌肉和關節酸痛。

**【0017】** 在另外的實施例中，於此所描述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可用於治療前列腺肥大。於此所述之組合物與方法可被用於預防或治療前列腺肥大之症狀，包含，但不限於，排尿結束時滴漏、尿液滯留、膀胱排空不完全、尿失禁、頻尿、排尿疼痛、血尿、排尿緩慢或延遲、尿流忽停忽啓、排尿需使勁、尿流微弱、突然尿急。

**【0018】** 在另一實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於腎臟疾病之治療。

**【0019】** 在另一實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍

生物可被用於尿失禁之治療。

【0020】 在其他實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於子宮肌瘤之治療。

【0021】 在其他實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於失智症之治療。

【0022】 在其他實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於糖尿病之治療。

○ 【0023】 在一實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於減少個體老化的明顯跡象。

【0024】 在另外的實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於減少眼週的腫脹。

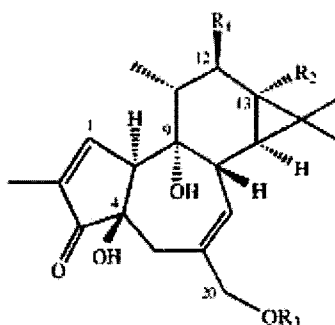
○ 【0025】 在其他的實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於自體免疫疾病之治療，包含，但不限於，重症肌無力。可藉由使用於此所描述之組合物及方法而預防或治療之重症肌無力之症狀，包含，但不限於，眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、發音障礙。

【0026】 在另外的實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍生物可被用於治療及預防例如帕金森氏症之中樞神經系統疾病。可藉由使用於此所描述之組合物及方法而治療或預防之帕金森氏症之症狀包含，但不限於，靜止顫抖、僵硬、運動遲緩、僵直、語言障礙、認知功能障礙、失智、情緒障礙、嗜睡、失眠以及姿勢不穩。

【0027】 在另一實施例中，於此所述之巴豆酯及巴豆酯之衍

生物可被用於治療及預防腕隧道症候群。

【0028】 本發明藉由提供新穎且具有出奇效果之方法及組合物，用於調節細胞訊息傳導路徑及/或治療疾病與疾病相關症狀達到上述之目的且滿足其他目的與優點，該些組合物包含巴豆酯或以下化學式 I 之衍生組合物：



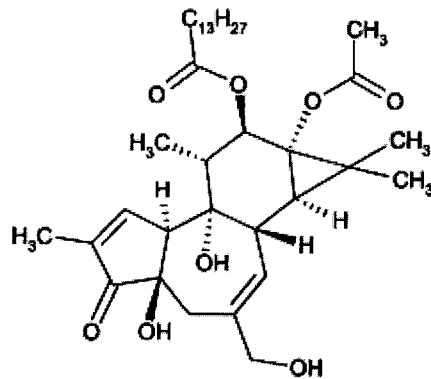
化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  可為氫；  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ ，其中烷基包含 1 至 15 個碳原子；  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物且  $R_3$  可為氫或  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

【0029】 在一些實施例中，至少一  $R_1$  及  $R_2$  不為氫且  $R_3$  為氫或  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。在其他實施例中， $R_1$  或  $R_2$  其一為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15}$  烷基，剩餘的  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ；且  $R_3$  為氫。

【0030】 於此之化學式之烷基、烯基、苯基、以及苯甲基可為未經取代或經氫、較佳為經氯、氟、或溴；硝基；氨基；及/或類似之自由基所取代。

【0031】 在其他實施例中，本發明藉由提供新穎且具有出奇效果之方法及組合物，用於調節細胞訊息傳導路徑及/或治療疾病與疾病相關症狀達到上述之目的且滿足其他目的與優點，該些組合物包含巴豆酯組合物，例如以下化學式 II 之 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)：



化學式 II

【0032】 本發明之有用的巴豆酯及相關化合物以及化學式內之衍生物及方法包含，但不限於，該化合物之其他醫藥上可接受之鹽類、活性異構物、鏡像異構物、多晶型(polymorphs)、糖化衍生物(glycosylated derivative)、溶劑合物、水合物、及/或該化合物之前驅藥物。用於本發明之組合物及方法的巴豆酯之例示性形式包含，但不限於，巴豆醇-13-丁酸酯(phorbol 13-butyrate)、巴豆醇-12-癸酸酯(phorbol 12-decanoate)、巴豆醇-13-癸酸酯(phorbol 13-decanoate)、巴豆醇-12,13-二乙酸酯(phorbol 12,13-diacetate)、巴豆醇-13,20-二乙酸酯(phorbol

13,20-diacetate)、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯(phorbol 12,13-dibenzoate)、巴豆醇-12,13-二丁酸酯(phorbol 12,13-dibutyrate)、巴豆醇-12,13-二癸酸酯(phorbol 12,13-didecanoate)、巴豆醇-12,13-二己酸酯(phorbol 12,13-dihexanoate)、巴豆醇-12,13-二丙酸酯(phorbol 12,13-dipropionate)、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯(phorbol 12-myristate)、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯(phorbol 13-myristate)、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate-13-acetate)(亦稱為 TPA 或 PMA)、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯(phorbol 12,13,20-triacetate)、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯(12-deoxyphorbol 13-angelate)、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-angelate 20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯(12-deoxyphorbol 13-isobutyrate)、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-isobutyrate-20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-phenylacetate)、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-phenylacetate 20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯(12-deoxyphorbol 13-tetradecanoate)、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯(phorbol 12-tiglate 13-decanoate)、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-acetate)、巴豆醇-12-乙酸酯(phorbol 12-acetate)、及巴豆醇-13-乙酸酯(phorbol 13-acetate)。

【0033】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的哺乳類個體包含，但不以此為限，感染 HIV 及 AIDS 之個體，亦包含與 HIV 與 AIDS 相關之症狀、或第二或機

會性疾病，例如口腔病變、疲勞、皮膚潰爛、發熱、食慾不振、腹瀉、口瘡、吸收不良、血小板減少、消瘦、貧血、淋巴結腫大、鳥型結核菌、沙門氏菌病、梅毒、神經性梅毒、肺結核(TB)、桿菌性血管瘤、鞣菌病、念珠菌病、球孢子菌病、李斯特菌病、骨盆腔炎、伯基特淋巴瘤、隱球菌性腦膜炎、組織胞漿菌病、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、系統性的非霍奇金淋巴瘤(NHL)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、隱孢子蟲病、等孢子球蟲病、微孢子蟲病、卡氏肺囊蟲肺炎(PCP)、弓形蟲病、巨細胞病毒(CMV)、肝炎、單純皰疹、帶狀皰疹、人類乳突狀瘤病毒(HPV、尖銳濕疣、子宮頸癌)、傳染性軟疣、口腔毛狀白斑(OHL)、和漸進性多發局部白質腦病(PML)。

【0034】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的其他哺乳類個體包含，但不以此為限，罹患腫瘤疾病之個體，包含罹患例如實體癌症及非實體癌症之惡性腫瘤。非實體癌症可包含血液系統惡性腫瘤/骨髓疾病，包括，但不限於，白血病，包含急性髓細胞白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、慢性髓性白血病急變、脊髓異常增生、骨髓增生性症候群。實體癌症可包含，但不以此為限，淋巴瘤，包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；皮下腺癌；卵巢畸胎瘤；肝癌；胰腺癌；非小細胞肺癌和前列腺癌。

【0035】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的個體更包含具有腫瘤疾病之症狀，例如貧血、慢性疲勞、過度或容易出血，例如鼻子、牙齦、以及皮下出血、容易瘀血，特別是沒有明顯原因的瘀青、呼吸急促、瘀斑、經常發燒、牙齦腫痛、傷口癒合緩慢、骨骼和關節不適、反復感染、

消瘦、皮膚搔癢、夜間盜汗、淋巴結腫大、發熱、腹痛和不適、視力干擾、咳嗽、食慾不振、胸痛、吞嚥困難、臉部、頸部及上肢腫脹、頻尿，特別是夜間、排尿困難、憋尿困難、尿量薄弱或中斷、排尿痛苦或有灼熱感、勃起困難、射精疼痛、血尿或血精、下背部、臀部、大腿上部經常疼痛或僵硬、或無力，但不限於此。在某些實施例中，某些癌症可為復發性的或難以治癒的。

**【0036】** 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的個體更包含具有因用於治療腫瘤疾病之化療或放射線治療所引發之副作用，腫瘤疾病包含惡性腫瘤疾病，如實體癌症及非實體癌症。副作用包含，但不限於，脫髮、噁心、嘔吐、食慾不振、酸脹、嗜中性粒細胞減少、貧血、血小板減少、頭暈、乏力、便秘、口腔潰瘍、皮膚搔癢、脫皮、神經和肌肉損傷、聽覺改變、體重減輕、腹瀉、免疫抑制、瘀青、出血、心臟損傷、肝功能損害、腎損害、水腫、嘴和喉嚨潰瘍、不孕、濕性脫屑、脫毛、粘膜乾燥、暈眩及腦病變。

**【0037】** 根據本發明之方法及組合物之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之哺乳類個體包含罹患中風之個體。可以化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA 而治療的個體包含具有中風之症狀之個體，中風之症狀包含，但不限於，癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、及衝動。

**【0038】** 根據本發明之方法及組合物之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之哺乳類個體包含罹患類風濕性關節炎之個體。可藉由化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而預防

或治療的類風濕性關節炎之症狀包含，但不限於，關節疼痛、晨僵、手臂的皮膚下組織凹凸不平、疲勞、能量的耗損、食慾不振、低燒、肌肉和關節酸痛。

【0039】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含罹患前列腺肥大之個體。於此所述之組合物及方法可用於預防或治療前列腺肥大之症狀，該些症狀包含，但不限於，排尿結束時滴漏、尿液滯留、膀胱排空不完全、尿失禁、頻尿、排尿疼痛、血尿、排尿緩慢或延遲、尿流忽停忽啓、排尿需使勁、尿流微弱、以及突然尿急。

【0040】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含罹患腎臟疾病之個體。

【0041】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含罹患尿失禁之個體。

【0042】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含具有明顯老化跡象之個體。

【0043】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含具有眼週腫脹之個體。

【0044】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含具有子宮肌瘤之個體。



【0045】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含具有失智症之個體。

【0046】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含具有糖尿病之個體。

【0047】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含罹患自體免疫疾病之個體，自體免疫疾病包含，但不限於，重症肌無力。可使用於此所述之組合物及方法所預防或治療之重症肌無力之症狀包含，但不限於，眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、或發音障礙。

【0048】 根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA，而治療的包含人類之其他哺乳類個體包含罹患帕金森氏症之個體。可使用於此所述之組合物及方法所預防或治療之帕金森氏症之症狀包含，但不限於，靜止顫抖、僵硬、運動遲緩、僵直、語言障礙、認知功能障礙、失智、情緒障礙、嗜睡、失眠以及姿勢不穩。

【0049】 在另一實施例中，具有腕隧道症候群之哺乳類個體可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別是 TPA 而治療。

【0050】 藉由施加化學式 I 之巴豆酯的有效劑量，此些及其他個體係有效地被預防性地及/或治療性的處理，足以預防或降低病毒量、降低潛伏病毒庫(latent HIV reservoirs)的病毒量、增加免疫反應、增加 Th1 細胞激素的釋放、預防或降低 HIV 及 AIDS 相

關之症狀或狀況、降低及/或減少腫瘤細胞、增加白血球含量、引發緩解、維持緩解、預防或降低惡性腫瘤相關之狀態或狀況、增加 ERK 磷酸化作用、降低或減少輻射損傷、增強免疫系統、減少反胃、減少或避免落髮、增加食慾、降低痠痛、補充能量、減輕腸胃不適、減少瘀青、減少口腔潰瘍、降低或減少皮膚因輻射所造成之損傷、增加或維持嗜中性白血球量、增加或維持血小板含量、減少水腫、降低或減少濕性脫屑、避免或治療癱瘓、增加空間意識、減少記憶喪失、降低失語症、促進協調與平衡、改善知覺、減少或降低震顫、降低或減少僵直、改善睡眠品質、增加穩定度、改善活動性、增進膀胱的控制、改善食慾、緩解肌肉或關節痠痛、改善視力、及/或增進肌肉的控制。

**【0051】** 本發明在治療上有用的方法及製劑將有效地使用各種形式的化學式 I 之巴豆酯，如上述所記載，包含該化合物之任何活化之醫藥上可接受之鹽類、亦包含活化的同分異構物、鏡像異構物、多晶型(polymorphs)、溶劑合物、水合物、前驅藥物、及/或其組合。化學式 II 之 TPA 係作為本發明之說明性質實施例之範例而於下文中而應用。

**【0052】** 在本發明之其他態樣中，係提供一種組合配方與方法其係應用化學式 I 之巴豆酯之一有效劑量與一或多種次要或輔助治療劑結合，次要或輔助治療劑係與化學式 I 之巴豆酯組合性地配製(combinatorially formulated)或協調性地添加(coordinely administered)已對個體產生有效地反應。

**【0053】** 在治療病毒性病變疾病(viral cytopathic disease)，例如 HIV 及 AIDS 之例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯與一或多種添加的反轉錄病毒、HIV 或 AIDS 治

療或其他次要或輔助治療劑。此結合製劑與協同治療方法可，例如，遵循高度活躍的反轉錄病毒治療方案或由該治療方案(HAART protocols)所延伸，且包含例如兩種類核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors)加一或多種蛋白酶抑制劑或非類核苷酸反轉錄酶抑制劑於其他組合中。其他結合製劑與協同治療方法可，例如，包含機會性感染的治療以及用於反轉錄病毒治療方案之化合物。在這些實施例中，用於結合巴豆酯，例如 TPA 之次要或輔助治療劑可直接或間接地具備抗病毒的功效，其單獨或與巴豆酯，例如 TPA 結合可存在其他有效的輔助治療活性(例如預防 HIV、治療 HIV、HIV 病毒庫的活化、增加 Th1 細胞激素之活性)，或可單獨存在對於治療 HIV 相關之機會性感染具有輔助治療活性或與巴豆酯，例如 TPA 結合。

**【0054】** 於結合製劑與協同治療方法中有效的輔助治療劑包含，例如，蛋白酶抑制劑，其包含，但不限於，沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、阿扎那韋(atazanavir)、達蘆那韋(darunavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、替拉那韋(tipranavir)及安普那韋(amprenavir)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，但不限於，齊多夫定(zidovudine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、扎西他濱(zalcitabine)、恩曲他濱(emtricitabine)、泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、AVX754 及阿巴卡韋(abacavir)；非核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，但不限於，衛滋(nevirapine)、得勒凡定(delaviridine)、卡蘭諾來 A(calanolide A)、TMC125 以及希寧(efavirenz)；組合藥物包含，但不限於，希寧/恩曲他濱/泰諾福韋酯(efavirenz/ emtricitabine/

tenofovir disoproxil fumarate)、拉米夫定/齊多夫定(lamivudine/zidovudine)、阿巴卡韋/拉米夫定(abacavir/lamivudine)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(abacavir/lamivudine/zidovudine)、恩曲他濱/泰諾福韋酯(emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(sulfamethoxazole/trimethoprim)、以及洛匹那韋/利托那韋(lopinavir/ ritonavir)；進入與融合抑制劑包含，但不限於，恩福韋地(enfuvirtide)、AMD070、BMS-488043、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、GSK-873,140、PRO 140、PRO 542、胜肽T(Peptide T)、SCH-D、TNX-355 以及 UK-427,857；AIDS 與 HIV 相關之機會性感染及其他症狀之治療包含，但不限於，利托那韋(ritonavir)、阿德福韋酯(Adefovir Dipivoxil)、阿地介白素(aldesleukin)、兩性黴素(amphotericin B)、阿奇黴素(azithromycin)、羥基磷灰石鈣(calcium hydroxylapatite)、克拉黴素(clarithromycin)、阿黴素(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、恩替卡韋(Entecavir)、抑保新(epoetin alfa)、依妥普賽(etoposide)、氟康唑(fluconazole)、更昔洛韋(ganciclovir)、免疫球蛋白、干擾素 $\alpha$ -2、異菸肼(isoniazid)、依曲康唑(itraconazole)、甲地孕酮(megestrol)、紫杉醇(paclitaxel)、珮格西施 $\alpha$ -2 (peginterferon alfa-2)、噴地脒(pentamidine)、聚合左旋乳酸(poly-L-lactic acid)、雷巴威林(ribavirin)、利福布汀(rifabutin)、利福平(rifampin)、生長激素(somatropin)、睪酮素(testosterone)、三甲曲沙(trimetrexate)以及弗甘昔洛飛(valganciclovir)；嵌入酶抑制劑(Integrase Inhibitor)包含，但不限於，GS 9137、MK-0518；殺菌劑(microbicides)包含，但不限於，BMS-378806、C31G、carbopol 974P、鹿角菜膠(carrageenan)、纖維素硫酸酯(cellulose sulfate)、

藍藻抗病毒蛋白-N(Cyanovirin-N)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、羥乙基纖維素(hydroxyethyl cellulose)、PRO 2000、P SPL7013、泰諾福韋酯(tenofovir)、UC-781 以及介白素-2。

**【0055】** 在治療腫瘤疾病之例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的腫瘤疾病治療或其他次要或輔助治療劑。在此些實施例中用於結合巴豆酯，例如 TPA 之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 具有直接或間接的化學治療效果；或與巴豆酯，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如細胞毒性、抗發炎性、抑制轉錄因子(NF- $\kappa$ B)、誘導細胞凋亡、增加 Th1 細胞激素活性)；或單獨使用或結合例如 TPA 可對於腫瘤或相關症狀的治療具有有效地輔助治療活性。

**【0056】** 在用於治療腫瘤疾病之結合製劑與協同治療方法中，有效地輔助或次要治療劑包含阿黴素(doxorubicin)、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytarabine)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、道紅鏈絲菌素(daunorubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、吉妥單抗(gemtuzumab ozogamicin)、伊達比星(idarubicin)、硫醇嘌呤(mercaptopurine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、阿地介白素(aldesleukin)、天門冬醯胺酶(asparaginase)、卡鉑(carboplatin)、依妥普賽磷酸鹽(etoposide phosphate)、氟達拉賓(fludarabine)、胺甲葉酸(methotrexate)、依妥普賽(etoposide)、地塞米松(dexamethasone)以及三水楊酸膽鹼鎂(choline magnesium trisalicylate)。此外，輔助或次要治療可用於，但不限於，放射線治療、賀爾蒙治療或手術。

【0057】 在預防或治療化療之副作用的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具化學保護性(chemoprotective)或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用於巴豆酯，例如 TPA 之結合次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接的化學保護效果；或與巴豆酯，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如抗發炎、刺激嗜中性白血球、刺激促紅血球生成、抑制骨蝕作用、強化骨骼、止吐、止痛)；或單獨使用或結合巴豆酯，例如 TPA 可對於化療或其相關症狀的治療與預防具有有效地輔助治療活性。

【0058】 在這些用於預防或治療哺乳類個體之化療副作用之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，培非司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素(epoeitn alfa)、長效紅血球生成素(darbepoetin alfa)、阿崙膦酸鈉(alendronate sodium)、利塞膦酸鹽(risedronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、G-CSF、5-HT3 接收器拮抗劑、NK1 拮抗劑、奧氮平(olanzapine)、類固醇(corticosteroids)、多巴胺拮抗劑、血清張力素拮抗劑、苯重氮基鹽(benzodiazepines)、阿瑞匹坦(aprepitant)、及大麻鹼(cannabinoids)。

【0059】 在預防或治療放射線治療之副作用的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具放射線保護性(radiation protective)或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接的放射線保護效果；或與巴豆酯，例如 TPA 結合可具有其他有效的

輔助治療活性(例如抗腫脹、細胞保護性、抗黏膜炎、上皮刺激性、抗纖維化、血小板刺激性)；或單獨使用或結合巴豆酯，例如 TPA 可對於放射線治療之副作用或其相關症狀的治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0060】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之放射線治療副作用之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，類固醇(steroids)、氨磷汀(amifostine)、洗必太(chlorhexidine)、苧達明(benzydamine)、斯克拉非(sucralfate)、角質細胞生長因子(keratinocyte growth factor, KGF)、帕利夫明(palifermin)、Cu/Zn 超氧化物歧化酶、介白素 11 或前列腺素。

**【0061】** 在預防或治療中風的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具預防、治療中風或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接的預防中風或從中風復原之效果；或與例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如抗凝血、降血脂、血管擴張、降血壓)；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於中風或其相關症狀的治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0062】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之中風之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，組織胞漿素原活化劑(tissue plasminogen activator)、抗凝血劑(anticoagulant)、他汀類藥物(statin)、血管收縮素 II 接收器阻斷劑(angiotensin II receptor blockers)、血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor)、 $\beta$  - 受體阻斷劑(beta-blocker)、鈣通道阻斷劑(calcium channel blocker)或利尿劑

(diuretic)。此外，輔助或次要治療可用於，例如，但不限於，頸動脈內膜切除術(carotid endarterectomy)、血管成形術(angioplasty)、支架置入術(stent placement)、開顱手術(craniotomy)、經血管內栓塞治療(endovascular coil embolization)、卵圓孔未閉封閉(patent foramen ovale closure)。

【0063】 在治療帕金森氏症的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治療帕金森氏症或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接的抗帕金森氏症之效果；或與例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如增加多巴胺、抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶(catechol-O-methyl transferase)、抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase)、多巴胺拮抗、保護神經、抗膽鹼)；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於帕金森氏症之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

【0064】 在這些用於預防或治療哺乳類個體之帕金森氏症之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，左旋多巴(levodopa)、託卡朋(tolcapone)、卡比多巴(carbidopa)、多巴胺受體拮抗劑(dopamine agonist)、MAO-B 抑制劑、吡哆醇(pyridoxine)、金剛烷胺(amantidine)、希利治林(seleyiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)、或抗膽鹼藥物。此外，輔助或次要治療可用於，例如，但不限於，深層腦部刺激(deep brain stimulation)與病灶成形(lesion formation)。

【0065】 在治療前列腺肥大的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治



療前列腺肥大或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接之效果；或與例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑、肌肉鬆弛劑)；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於前列腺肥大之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0066】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之前列腺肥大之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，柔沛(finasteride)、適尿通(dutasteride)、鹽酸四喃唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)或  $\alpha$  受體阻斷劑。此外，輔助或次要治療可用於，例如，但不限於，經尿道切除前列腺術(transurethral resection of the prostate)、經尿道前列腺切開術(transurethral incision of the prostate)、雷射手術、或前列腺切除術(prostatectomy)。

**【0067】** 在治療類風濕性關節炎的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治療類風濕性關節炎或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接之效果；或與巴豆酯，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如抗發炎、免疫抑制、TNF 抑制、消炎、IL-1 接收器拮抗、T 細胞共同刺激抑制)；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於類風濕性關節炎之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0068】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之類風濕性關節炎之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包

含，但不限於，非類固醇抗炎藥物、類固醇、疾病修飾抗風濕藥物(disease-modifying anti-rheumatic drug)、免疫抑制劑、TNF- $\alpha$ 抑制劑、阿那白滯素(anakinra)、阿巴西普(abatacept)、阿達木單抗(adalimumab)、硫唑嘌呤(azathioprine)、氯喹寧(chloroquine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、環孢素(cyclosporin)、D-青黴胺(D-penicillamine)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、金製劑(gold salts)、英夫利昔單抗(infliximab)、來氟米特(leflunomide)、胺甲葉酸(methotrexate)、米諾環素(minocycline)、磺胺藥物(sulfasalazine)、利妥昔單抗(rituximab)、或介白素-6 受體拮抗劑(tocilizumab)。

**【0069】** 在治療自體免疫疾病的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治療自體免疫疾病或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與巴豆酯，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接之效果；或與巴豆酯，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性(例如免疫抑制、抗體抑制、抗膽鹼酯酶(anticholinesterase))；或單獨使用或結合巴豆酯，例如 TPA 可對於自體免疫疾病，包含重症肌無力或相關症狀之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0070】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之自體免疫疾病之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，抗膽鹼酯酶、皮質類固醇、或免疫抑制劑。

**【0071】** 在治療腎臟疾病的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治療腎臟疾病或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以

與，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接之效果；或與，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性（例如抗膽鹼 (anticholinergic)、抗憂鬱 (antidepressant)）；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於腎臟疾病或相關症狀之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0072】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之腎臟疾病之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，抗膽鹼藥物、局部雌激素 (topical estrogen)、伊米胺 (imipramine) 或杜洛西汀 (duloxetine)。

**【0073】** 在治療尿失禁的例示性結合製劑與協同治療方法中，係應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種額外的具治療尿失禁或其他之次要或輔助治療劑。在此些實施例中，用以與，例如 TPA 結合之次要或輔助治療劑可單獨或結合例如 TPA 而具有直接或間接之效果；或與，例如 TPA 結合可具有其他有效的輔助治療活性（例如抗膽鹼 (anticholinergic)、抗憂鬱 (antidepressant)）；或單獨使用或結合，例如 TPA 可對於腎臟疾病或相關症狀之治療與預防具有有效地輔助治療活性。

**【0074】** 在這些用於預防或治療哺乳類個體之類風濕性關節炎之結合製劑與協同治療方法中，有效的輔助或次要治療劑包含，但不限於，抗膽鹼藥物、局部雌激素 (topical estrogen)、伊米胺 (imipramine) 或杜洛西汀 (duloxetine)。

**【0075】** 藉由接下來的詳細描述，本發明之上述及額外的目的、特徵、態樣及優點將變得更加顯而易見。

**【圖式簡單說明】**

**【0076】** 無

**【實施方式】**

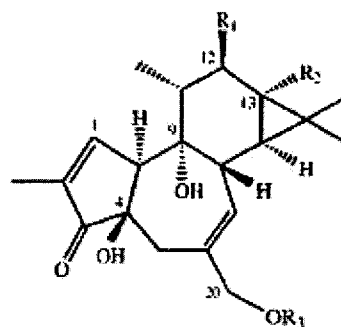
**【0077】** 新穎的方法及組合物已被定義為用於治療慢性或復發性症狀、或用以修復因疾病發作所遺留之傷害或治療包含人類之哺乳類個體之疾病。

**【0078】** 在各種實施例中，方法及組合物係有效於預防或治療人類免疫缺陷病毒(HIV)、後天免疫缺乏症候群(AIDS)、其相關症狀、因 HIV 或 AIDS 所導致之疾病、HIV 或 AIDS 之後遺症、及/或因 HIV 或 AIDS 感染所引發之疾病。在其他實施例中，方法及組合物係有效於預防或治療腫瘤疾病及其症狀。該腫瘤疾病可為或不為惡性。在一些實施例中腫瘤疾病可為實體癌或非實體癌。在其他實施例中，腫瘤可為復發性的或難以治癒的。在其他實施例中，方法及組合物係有效於預防或改善因化學治療藥劑所造成之副作用的傷害。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於預防或改善因放射線治療所造成之副作用的傷害。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於預防或治療中風所造成之傷害。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療類風濕性關節炎。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於降低老化之跡象。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療前列腺肥大。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療自體免疫疾病。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療尿失禁。在其他實

施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療腎臟疾病。在其他實施例中，於此所述之方法及組合物係有效於治療帕金森氏症。

**【0079】** 於此所述之方法及組合物可預防或降低病毒量、降低人類免疫缺陷病毒感染個體潛伏病毒庫(latent HIV reservoirs)、增加免疫反應、增加 Th1 細胞激素的釋放、預防或降低 HIV 或 AIDS 相關之後遺症或症狀、降低及/或減少腫瘤細胞、增加白血球量、引發緩解、維持緩解、預防或降低惡性腫瘤相關之狀態或狀況、增加 ERK 磷酸化作用、降低或減少輻射損傷、增強免疫系統、減少反胃、減少或避免落髮、增加食慾、降低痠痛、補充能量、減輕腸胃不適、減少瘀青、減少口腔潰瘍、降低或減少皮膚因輻射所造成之損傷、增加或維持嗜中性白血球量、增加或維持血小板含量、減少水腫、降低或減少濕性脫屑、避免或治療癱瘓、增加空間意識、減少記憶喪失、降低失語症、促進協調與平衡、改善知覺、減少或降低震顫、降低或減少僵直、改善睡眠品質、增加穩定度、改善活動性、增進膀胱的控制、增加控制度、改善食慾、緩解肌肉或關節痠痛、改善視力、及/或增進肌肉的控制、及強化免疫系統。

**【0080】** 提供於此之製劑與方法係應用化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其於 2008 年 1 月 31 日申請之美國專利申請案號 12/023,753 中有更詳細的描述，該申請案係主張於 2007 年 1 月 31 日申請之美國臨時專利申請案號 60/898,810 之優先權效益，其全部內容各併入於此作為參照，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  可為氫；  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ ，其中烷基包含 1 至 15 個碳原子；  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物且  $R_3$  可為氫或  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ ，包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型(polymorphs)、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為新穎的 HIV 及 AIDS 治療化合物。

**【0081】** 提供於此之病毒量降低製劑及方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為新穎的病毒量降低藥劑。

**【0082】** 提供於此之免疫反應強化製劑及方法應用如上述之

化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為免疫刺激化合物。

**【0083】** 提供於此之 Th1 細胞激素增加製劑及方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為新穎的 Th1 細胞激素增加藥劑。

**【0084】** 提供於此之製劑與方法另外地應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於腫瘤疾病之治療。

**【0085】** 提供於此之誘發細胞凋亡製劑與方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為用於誘導腫瘤細胞凋亡之化學治療藥劑。

**【0086】** 提供於此之促進緩解之製劑與方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽

類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為抗腫瘤藥劑。

【0087】 提供於此之製劑與方法更應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於化學治療之副作用的預防或治療。

【0088】 提供於此之製劑與方法更應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於放射線治療之副作用的預防或治療。

【0089】 提供於此之治療中風之製劑與方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為抗中風藥劑。

【0090】 提供於此之治療類風濕性關節炎之製劑與方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為抗類風濕性關節炎藥劑。

【0091】 提供於此之抗帕金森氏症之製劑與方法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫



藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為抗帕金森氏症藥劑。

**【0092】** 提供於此之製劑與方法亦應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於前列腺肥大的治療。

**【0093】** 提供於此之製劑與方法另外地應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於自體免疫疾病的治療。

**【0094】** 提供於此之製劑與方法更應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於腕隧道症候群的治療。

**【0095】** 提供於此之製劑與方法另外地應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以用於腎臟疾病的治療。

**【0096】** 提供於此之促進尿液控制(contenance)之製劑與方

法應用如上述之化學式 I 之巴豆酯或衍生化合物，其包含本揭露之所有活性醫藥上可接受之化合物，亦包含各種預知及已知所提供之複合物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及該些化合物之前驅藥物及其組合以作為促進尿液控制之藥劑。

【0097】 廣泛的哺乳類個體，包含人類，係可使用本發明之製劑與方法而進行治療。此些個體包含，但不限於，罹患疾病之個體、或具有腫瘤疾病與例如 HIV 及 AIDS 之病毒疾病的症狀之個體，亦包含罹患帕金森氏症、中風、類風濕性關節炎、化療之副作用、放射線治療之副作用、前列腺肥大、尿失禁、重症肌無力及腎臟疾病之個體。

【0098】 可以治療之個體包含 HIV 陽性之人類或其他哺乳類個體，其表現口腔病變、疲勞、皮膚潰爛、發熱、食慾不振、腹瀉、口瘡、吸收不良、血小板減少、消瘦、貧血、淋巴結腫大、易感受性 (susceptibility) 及嚴重的次要症狀 (secondary condition)，例如鳥型結核菌病 (*mycobacterium avium complex*)、沙門氏菌病 (*salmonellosis*)、梅毒、神經性梅毒、肺結核 (TB)、桿菌性血管瘤 (*bacillary angiomatosis*)、黴菌病 (*aspergillosis*)、念珠菌病 (*candidiasis*)、球孢子菌病 (*coccidioidomycosis*)、李斯特菌病 (*listeriosis*)、骨盆腔炎 (*pelvic inflammatory disease*)、伯基特淋巴瘤 (*Burkitt's lymphoma*)、隱球菌性腦膜炎 (*cryptococcal meningitis*)、組織胞漿菌病 (*histoplasmosis*)、卡波西氏肉瘤 (*Kaposi's sarcoma, lymphoma*)、系統性的非霍奇金淋巴瘤 (*systemic non-Hodgkin's lymphoma, NHL*)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、隱孢子蟲病 (*cryptosporidiosis*)、等孢子球蟲病

(isoporiasis)、微孢子蟲病(microsporidiosis)、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)、弓形蟲病(toxoplasmosis)、巨細胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、肝炎、單純皰疹(herpes simplex)、帶狀皰疹(herpes zoster)、人類乳突狀瘤病毒(human papiloma virus) (HPV、尖銳濕疣(genital warts)、子宮頸癌)、傳染性軟疣(molluscum contagiosum)、口腔毛狀白斑(OHL)、和漸進性多發局部白質腦病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)等症狀。

【0099】 藉由本發明之方法與組合物，於此所揭露之一或多種化學式 I 之巴豆酯化合物係作為對治療 HIV/AIDS 及/或相關疾病有效的藥劑而有效的被配製或給予。在例示性實施例中，12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)係用於說明用途被認為係一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一種或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在治療 HIV/AIDS 及相關症狀上作為一有效的治療劑。

【0100】 後天免疫缺乏症候群(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)或後天免疫缺乏症候群(acquired immunodeficiency syndrome, Aids)係一種因感染人類免疫缺陷病毒(HIV)所導致之免疫系統的損害而造成之症狀及感染的統稱。免疫系統的損害使個體易於產生機會型感染(opportunistic infection)

及腫瘤。雖然現存之用於 AIDS 及 HIV 之治療係延緩病毒的進展及症狀的嚴重程度，然而並無已知痊癒的案例。

【0101】 HIV 為一種反轉錄病毒，其首先感染人類免疫系統的組成物，例如 CD4+ T 細胞、巨噬細胞、以及樹突細胞。當 CD4+T 細胞被破壞且其血液總含量降低至 200 CD4+T 細胞/ $\mu$ l、或 CD4+T 細胞之百分比佔總淋巴細胞量低於 14%時，細胞的免疫功能產生缺失，因而導致 AIDS。

【0102】 近來認為 Th<sub>1</sub> 與 Th<sub>2</sub> 細胞激素的平衡可對於 HIV 感染相關之免疫失調有所貢獻。Th<sub>1</sub> 細胞產生刺激殺手 T 細胞之增生的細胞激素。Th<sub>2</sub> 細胞產生用於活化健康人體之人類免疫反應之細胞激素。由感染 HIV 發展至 AIDS 之進展係藉由 Th<sub>1</sub> 細胞激素 IL-2、IL-12 及 IFN- $\gamma$  的降低伴隨 Th<sub>2</sub> 細胞激素 IL-4、IL-5 及 IL-10 的增加而定義。(Clerci, Immunology Today, v. 14, No. 3, p. 107-110, 1993; Becker, Virus Genes 28:1, 5-18 (2004))。因而依據 Th<sub>1</sub> >Th<sub>2</sub> 之調控可抵抗 HIV 之感染及/或抵抗 AIDS 之進展。

【0103】 CD4+ 記憶 T 細胞具有 HIV 完整的不具轉錄功能之原病毒(transcriptionally inactive proviruses)。這些潛伏的病毒庫藉由特定抗原或細胞激素可被活化而產生具有感染活性之病毒。這些 CD4 記憶 T 細胞之半衰期為至少 44 個月，使其極為困難消除 HIV，且即使當 HIV 於週邊血液中之含量為不可偵測時也需要延長抗病毒治療的延續。

【0104】 Prostratin，12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-acetate)，非腫瘤促進巴豆酯，已被了解對於 HIV 所誘發之細胞傷亡疾病病毒繁殖具有有效的抑制作用。

Prostratin 被認為可活化潛伏感染細胞株之病毒表現，但對於慢性感染之細胞株具有微小或沒有影響。(Gulakowski, et al., Antiviral Research v. 33, 87-97 (1997); Williams, et al., JBC v. 279, No. 40, P. 42008-42017 (2004))。Prostratin 為蛋白激酶 C 激活子 (protein kinase C activator)獨特的分賴，其具有與非腫瘤促進巴豆酯，例如 TPA 不同之獨特的生物活性。

【0105】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患腫瘤疾病之哺乳類個體，腫瘤及並包含實體癌或非實體癌，其包含血液系統惡性腫瘤/骨髓疾病，如白血病，包含急性髓細胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、慢性髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)、慢性髓性白血病急變 (chronic myeloid leukemia blast crisis)、骨髓異常增生 (myelodysplasia)、骨髓增生性症候群 (myeloproliferative syndrome)；淋巴瘤，包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；皮下腺癌 (subcutaneous adenocarcinoma)；卵巢畸胎瘤 (ovarian teratocarcinoma)；以及前列腺癌。在一些實施例中，腫瘤可為復發性或難以治癒的。

【0106】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地治療腫瘤疾病。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之

方法及組合物在治療腫瘤疾病及該疾病之相關症狀上作為一有效的治療劑。

**【0107】** 腫瘤疾病係任何由異常的即無法控制之細胞分化所導致之細胞生長或腫瘤；其可透過淋巴系統或血流擴散至身體之其他部分。此種生長可為惡性或良性、實體或非實體。

**【0108】** 在一些實施例中，腫瘤及並可為血液系統惡性腫瘤/骨髓疾病，如急性髓細胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)。AML(亦稱為 acute myelogenous leukemia、acute myeloblastic leukemia、acute granulocytic leukemia 以及 acute nonlymphocytic leukemia)為成人最常見之白血病類型。在 AML 中，藉由骨髓所產生之幹細胞常常發展成未成熟的白血球，稱為骨髓母細胞(myeloblasts)(或 myeloid blasts)。在罹患 AML 之個體中，此些骨髓母細胞無法成熟為健康的白血球。此外，罹患 AML 之個體的幹細胞可發展為不正常的紅血球或血小板。缺乏正常的白血球增加感染、貧血以及易出血的機會。另外，白血病細胞可散布至血液外致身體的其他部分，包含中樞神經系統(腦及脊髓)、皮膚及牙齦。

**【0109】** 罹患 AML 的病患平均年齡為大於 64 歲。以標準化學治療方法治療超過 64 歲罹患 AML 之病人的存活率低於 20%。另外，在先罹患血液疾病後發展為 AML 之病人、或在白血病之化療/放射線治療前發展為 AML 之病人具有不良的預後。

**【0110】** 化學治療(chemotherapy)係一種利用抗腫瘤藥物或該類藥物的組合的癌症治療。化學治療藉由減弱快速分裂細胞的再生而作用。然而，其無法主動地分辨亦快速分裂的健康細胞與

癌化細胞，且具有許多副作用，例如，但不限於，脫髮、噁心、嘔吐、食慾不振、酸脹、嗜中性粒細胞減少、貧血、血小板減少、頭暈、乏力、便秘、口腔潰瘍、皮膚搔癢、脫皮、神經和肌肉麻痺、聽覺改變、白血球病變、體重減輕、腹瀉、免疫抑制、瘀青、傾向容易出血、心臟損傷、肝功能損害、腎損害、眩暈或腦病變。

【0111】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，進行化學治療之哺乳類個體。

【0112】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地治療由於化學治療所引起的副作用。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療化療之副作用上作為一有效的治療劑。

【0113】 放射線治療(radiation therapy)使用高能量放射線以縮小腫瘤病殺死癌細胞。其可於外部、內部或全身性施加。其可導致急性或慢性的副作用。急性副作用發生於治療期間，且慢性副作用發生於治療結束後數月甚至數年。副作用係根據接受治療之身體的區域、每天給予的劑量、總給予劑量、病人一般醫療條件、及同時給予的治療而發展。(National Cancer Institute, 2011)。常見的放射線治療副作用為濕性脫皮、疼痛、腹瀉、噁心、嘔吐、

食慾不振、便秘、皮膚搔癢、脫皮、嘴和喉嚨潰瘍、水腫、不孕、纖維化、脫毛、或粘膜乾燥。

【0114】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，進行放射線治療之哺乳類個體。

【0115】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療由於放射線治療所引起的副作用。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療放射線治療之副作用上作為一有效的治療劑。

【0116】 類風濕性關節炎影響美國約 1% 的人口。然而其原因未知，近來相信其是由於基因的重組及環境因子所導致。其係一種慢性型態的關節炎，其典型地發生於身體兩側的關節，且亦被認為是免疫性疾病。在類風濕性關節炎中，免疫系統附著滑液 (synovium) 導致液體聚積在關節，引發疼痛及經常地系統性發炎。在不同人身上產生不同的症狀，一般係導致關節疼痛、僵直，特別在早晨或久坐後、關節腫脹、發燒、肌肉痠痛、關節發炎、及類風濕性結節。

【0117】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別



為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患類風濕性關節炎之哺乳類個體。

**【0118】** 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療類風濕性關節炎之症狀。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療類風濕性關節炎及其症狀上作為一有效的治療劑。

**【0119】** 估計 4 至 6 百萬人罹患帕金森氏症，其係一種慢性且漸進性的神經退化腦部疾病。目前相信其係由基因及環境兩者所觸發，但實際的原因則未知。帕金森氏症的許多症狀係由於缺乏多巴胺及低正腎上腺素所導致。其亦被認為係因路易氏體(Lewy bodies)的存在所導致，雖然其確切的功能仍未知。帕金森氏症係由震顫、運動遲緩、語言障礙、姿勢不穩以及失智而認定。

**【0120】** 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患帕金森氏症之哺乳類個體。

**【0121】** 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療帕金森氏症。在例示性實施例中，TPA 係用於說明

用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療帕金森氏症及其症狀上作為一有效的治療劑。

【0122】 中風為全球死亡的第二大死因，占每年總五千零五十萬的死亡人數中的四百四十萬 (9%)。  
(<http://www.theuniversityhospital.com/stroke/stats.htm> University Hospital, Newark New Jersey, 2011)在美國，19%的中風患者遭受某些類型的損傷且於成人中導致殘疾。中風發生於腦中的血管阻塞或破裂時。一旦缺乏氧氣，腦部細胞開始死亡而導致臉部、胳膊、或腿部突發的麻木、刺痛、無力或喪失運動能力。其亦可導致突發的視覺改變、說話困難、混亂、行走或平衡困難以及突發、嚴重的頭痛。中風後，個體可能患有癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、或衝動。

【0123】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患中風或具有中風風險之哺乳類個體。

【0124】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療中風之後遺症。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單

獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療中風及其症狀上作為一有效的治療劑。

【0125】 前列腺肥大好發在超過半數的 60 歲之男性，在 70 歲及 80 歲之男性多達 90%。隨著前列腺的成長，環繞其之組織層預防前列腺擴大，因而導致腺體壓迫尿道。膀胱壁變厚且易受刺激，且即使當其容納少量的尿液時仍開始收縮，更加導致頻尿。最後，導致膀胱無力且喪失自我排空的能力。(NIH Publication No. 07-3012, 2006)前列腺肥大最常見的症狀為斷斷續續、中斷、微弱的尿流；漏尿或滴尿；以及經常排尿，特別在夜間。其他的症狀包含排尿結束時滴漏、尿液滯留、膀胱排空不完全、尿失禁、頻尿、排尿疼痛、血尿、排尿緩慢或延遲、或排尿需使勁。

【0126】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患前列腺肥大或具有前列腺肥大風險之哺乳類個體。

【0127】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療前列腺肥大。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構

物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療前列腺肥大及其症狀上作為一有效的治療劑。

【0128】 自體免疫疾病係發生於免疫系統錯誤地攻擊或破壞健康身體組織時的狀況。在患有自體免疫疾病之個體中，免疫系統無法分辨健康身體組織與抗原。結果導致破壞健康身體組織之免疫反應。在重症肌無力中，抗體係直接地對抗身體自身的蛋白質。自身的抗體大部分通常抵抗菸鹼型乙醯膽鹼接受器(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)，其係為運動終板(motor end plate)中用於刺激肌肉收縮之神經傳送乙醯膽鹼(neurotransmitter acetylcholine)的接收器。(Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science (1973) 180:871-2.)重症肌無力之症狀包含眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、發音障礙。

【0129】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患自體免疫疾病或具有自體免疫疾病風險之哺乳類個體。

【0130】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療包含重症肌無力之自體免疫疾病。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥

物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療包含重症肌無力之自體免疫疾病及其症狀上作為一有效的治療劑。

**【0131】** 腕隧道症候群發生於當由前臂延伸至手掌之正中神經(median nerve)受到壓迫或在腕部受到擠壓時。有時候，增厚的發炎肌腱或其他腫脹狹窄了隧道，而導致正中神經被壓迫。結果導致手部或腕部疼痛、虛弱或麻木，並傳至手部。雖然痛苦的感覺可能為其他症狀，腕隧道症候群為最常見且最廣為人知的慢性陷套神經病變(entrapment neuropathies)，其中身體的周邊神經被壓迫受到創傷。(NIH Publication No. 03-4898, 2002)

**【0132】** 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患腕隧道症候群或具有腕隧道症候群風險之哺乳類個體。

**【0133】** 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療腕隧道症候群。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療腕隧道症候群上作為一有效的治療劑。

**【0134】** 慢性腎臟疾病為腎臟受到損傷且降低調節水分與電解質、排出代謝物及分泌人體必需賀爾蒙之能力。腎臟疾病之症

狀包含尿失禁、排尿量增加、尿毒症、或少尿。

【0135】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患腎臟疾病或具有腎臟疾病風險之哺乳類個體。

【0136】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療腎臟疾病。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療腎臟疾病及其症狀上作為一有效的治療劑。

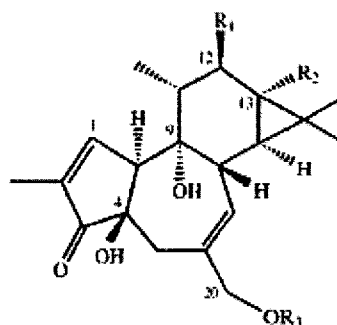
【0137】 尿失禁為一常見且尷尬的問題。其嚴重性從咳嗽或打噴嚏時的偶爾漏尿至完全失去控制。尿失禁可由於各種狀況而導致，包含感染、懷孕、老化、膀胱結石、前列腺癌、膀胱癌、阻塞、前列腺炎，子宮切除和藥物治療。其可為暫時性或永久的。

【0138】 可以根據本發明之方法之化學式 I 之巴豆酯，特別為 TPA 而治療之哺乳類個體包含，但不限於，罹患尿失禁或具有尿失禁風險之哺乳類個體。

【0139】 藉由本發明之方法及組合物，一或多種於此所述之化學式 I 之巴豆酯化合物係有效地配製或給予為一種藥劑以有效地預防或治療尿失禁。在例示性實施例中，TPA 係用於說明用途

以作為一種在藥物製劑及治療方法上有效的藥劑，其係單獨或與一或多種輔助治療劑結合使用。本揭露更另外提供一種藥學上可接受之巴豆酯化合物，其係為天然或人工合成之化合物，其包含複合體、衍生物、鹽類、溶劑合物、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、及揭露於此之化合物之前驅藥物、及其結合，其與本發明之方法及組合物在預防或治療尿失禁及其症狀上作為一有效的治療劑。

【0140】 巴豆醇係為一種天然、雙帖類之巴豆烷家族之來自植物的有機化合物。其係於 1934 年首次由從巴豆(*Croton tiglium*)之種子提煉之巴豆油(croton oil)所分離出之水解產物。其易溶於大部分極性有機溶劑與水中。巴豆酯具有以下化學式 I 之一般結構：



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  可選自由氫；  $\text{—O—C(=O)—}$  烷基，其中烷基包含 1 至 15 個碳原子；  $\text{—O—C(=O)—}$  低級烯基、 $\text{—O—C(=O)—}$  苯基、 $\text{—O—C(=O)—}$  羰基 及其經取代之衍生物所組成之群組，且  $R_3$  可為氫或  $\text{—O—C(=O)—}$  低級烯基 及其經取代之衍生物。

【0141】 用於此之用語「低級烷基(lower alkyl)」或「低級烯基(lower alkenyl)」表示包含 1~7 個碳原子的部分。在化學式 I 之化合物中，烷基或烯基可為直鏈或支鏈。在某些實施例中， $R_1$  及  $R_2$  其中之一或兩者為長鏈碳部分(即，化學式 I 為癸酸(decanoat)或肉荳蔻酸(myristate))。

【0142】 於此之化學式的烷基、烯基、及苯基可為未經取代或經例如氯、氟或溴之鹵素；氮；氨及類似的自由基所取代。

【0143】 有機及合成形式之巴豆酯，包含任何從草本來源，如巴豆(*Croton tiglium*)所致被或萃取出來，其係被認為係包含巴豆酯(或巴豆酯類似物、相關化合物及/或衍生物)之對於在此所述實施例有效的組合物。於在此所述實施例有效的巴豆酯及/或相關化合物通常具有如化學式 I 所繪示之結構，該化合物之功能性等效類似物、複合物、結合物及衍生物亦將藉由本發明之範疇始所屬領域具有通常知識者顯而易見。

【0144】 在更詳細的實施例中，根據上述化學式 I 之說明性結構修改將被選擇以提供有效的候選化合物以治療及/預防 HIV

及 AIDS 及/或腫瘤疾病，其中：至少一  $R_1$  及  $R_2$  為氫且  $R_3$  為選自

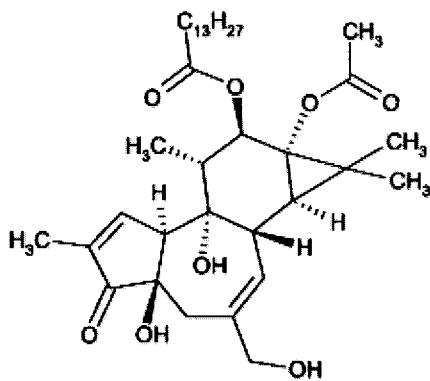
由氫、 $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—低級烯基}$ 、及其經取代之衍生物所組成之群組。在其

他實施例中，其中一  $R_1$  及  $R_2$  為  $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—C}_7\text{—C}_{15}$  烷基，另一  $R_1$  及  $R_2$

為  $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—低級烷基}$ ；且  $R_3$  為氫。



【0145】 有效於治療細胞病變疾病，例如 HIV 及 AIDS 及/或腫瘤疾病，特別是 AML 之化學式 I 之巴豆酯化合物的例示性實施例係為巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯 (phorbol 12-myristate-13-acetate) (亦稱為 PMA 或 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA))，如以下化學式 II 所示。



化學式 II

【0146】 本發明之方法及製劑之其他有效的巴豆酯及相關化合物及衍生物包含，但不限於，該化合物之其他醫藥上可接受之鹽類、活性異構物、鏡像異構物、多晶型(polymorphs)、糖化衍生物(glycosylated derivative)、溶劑合物、水合物、及/或該化合物之前驅藥物。本發明之方法與組合物之巴豆酯之另一例示性形式包含，但不限於巴豆醇-13-丁酸酯(phorbol 13-butyrate)、巴豆醇-12-癸酸酯(phorbol 12-decanoate)、巴豆醇-13-癸酸酯(phorbol 13-decanoate)、巴豆醇-12,13-二乙酸酯(phorbol 12,13-diacetate)、巴豆醇-13,20-二乙酸酯(phorbol 13,20-diacetate)、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯(phorbol 12,13-dibenzoate)、巴豆醇-12,13-二丁酸酯(phorbol 12,13-dibutyrate)、巴豆醇-12,13-二癸酸酯(phorbol

12,13-didecanoate)、巴豆醇-12,13-二己酸酯(phorbol 12,13-dihexanoate)、巴豆醇-12,13-二丙酸酯(phorbol 12,13-dipropionate)、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯(phorbol 12-myristate)、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯(phorbol 13-myristate)、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯(phorbol 12,13,20-triacetate)、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯(12-deoxyphorbol 13-angelate)、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-angelate 20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯(12-deoxyphorbol 13-isobutyrate)、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-isobutyrate-20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-phenylacetate)、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-phenylacetate 20-acetate)、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯(12-deoxyphorbol 13-tetradecanoate)、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯(phorbol 12-tiglate 13-decanoate)、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯(12-deoxyphorbol 13-acetate)、巴豆醇-12-乙酸酯(phorbol 12-acetate)、及巴豆醇-13-乙酸酯(phorbol 13-acetate)。

【0147】 於此之巴豆酯包含 HIV 及 AIDS 治療藥物，其包含抗 AIDS 有效劑量之化學式 I 之巴豆酯化合物，其有效於預防及/或治療哺乳類個體之 HIV、AIDS、及/或 HIV 相關症狀，包含機會性感染。活性化合物之「抗 HIV」、「抗 AIDS」或「治療 AIDS」之有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之 AIDS 症狀的緩解、及/或感染 HIV 之個體相關一或多種症狀或狀況的緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於緩解感染 HIV 之人類或其他哺乳類個體

之 AIDS 症狀或其他 HIV 相關症狀的治療方法。

**【0148】** 於此之巴豆酯組合物可另外地包含化學治療組合物，包含抗腫瘤有效劑量之化學式 I 之巴豆酯或衍生物，其係有效於維修或治療哺乳類個體之惡性腫瘤或由於癌症所導致之症狀。活性化合物之「化學治療性(chemotherapeutic)」、「抗腫瘤(anti-tumor)」、「癌症治療(cancer treating)」、「引發細胞凋亡(apoptosis inducing)」、「引發緩解(remission inducing)」、「維持緩解(remission maintaining)」的有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之一或多種惡性腫瘤症狀的緩解、及/或具有惡性腫瘤之個體相關一或多種症狀或狀況的緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於緩解具有惡性腫瘤之人類或其他哺乳類個體之腫瘤疾病相關之症狀的治療方法。

**【0149】** 於此所述之組合物包含化學保護性組合物，包含用於預防或緩解化學治療之副作用的化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量。活性化合物之「化學保護性(chemoprotective)」、「抗發炎(anti-inflammatory)」、「刺激嗜中性白血球(neutrophil stimulating)」、「刺激紅血球生成(erythropoiesis stimulating)」、「抑制蝕骨作用(bone resorbtion inhibiting)」、「骨骼強化(bone strengthening)」、「止吐(antiemetic)」、「止痛(pain relieving)」的有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之一或多種化療副作用的緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於緩解具有進行化療之人類或其他哺乳類個體之化療副作用的治療方法。

**【0150】** 於此所述之組合物包含放射線治療保護性組合物，

包含用於預防或緩解放射線治療之副作用的化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量。活性化合物之「放射線保護性(radiation protective)」、「抗腫脹(anti-swelling)」、「細胞保護性(cytoprotective)」、「抗黏膜炎(anti-mucositis)」、「上皮刺激性(epithelial stimulating)」、「抗纖維化(anti-fibrotic)」、「刺激血小板(platelet stimulating)」的有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之一或多種放射線治療副作用的緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於緩解具有進行放射線治療之人類或其他哺乳類個體之放射線治療副作用的治療方法。

【0151】 於此所述之組合物包含治療中風之組合物，包含用於緩解或預防中風傷害的化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之中風或中風相關之症狀或後遺症。活性化合物之「中風治療(stroke treating)」、「抗凝血(anti-clotting)」、「抗血膽固醇(anticholesterolemic)」、「血管擴張(vasodilating)」、「抗高血壓(antihypertensive)」、「神經保護(neuroprotective)」有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之一或多種中風症狀或後遺症的緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於緩解中風之人類或其他哺乳類個體之中風症狀或後遺症的治療方法。

【0152】 於此所述之組合物更包含治療帕金森氏症之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之帕金森氏症或帕金森氏症相關之症狀。活性化合物之「帕金森氏症治療(Parkinson's disease treating)」、「增加

多巴胺(dopamine increasing)」、「抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶(catechol-O-methyl transferase inhibiting)」、「抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素(aromatic L-amino acid decarboxylase)」、「多巴胺拮抗(dopamine agonist)」、「神經保護(neuroprotective)」或「抗膽鹼(anticholinergic)」有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量個體之一或多種帕金森氏症症狀緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患帕金森氏症或具有帕金森氏症風險之人類或其他哺乳類個體之症狀。

【0153】 於此所述之組合物更包含治療前列腺肥大之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之前列腺肥大相關之症狀或後遺症。活性化合物之「前列腺肥大治療(prostate hypertrophy treating)」、「第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑(type II 5-alpha reductase inhibitor)」、或「肌肉鬆弛劑(muscle relaxant)有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量一或多種個體之前列腺肥大症狀或後遺症緩解之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患前列腺肥大或具有前列腺肥大風險之人類或其他哺乳類個體之症狀或後遺症。

【0154】 於此所述之組合物更包含治療類風溼性關節炎之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的抗類風濕性關節炎之有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之類風濕性關節炎或相關之症狀。活性化合物之「抗類風濕(anti-rheumatoid)」、「抗發炎(anti-inflammatory)」、「TNF 抑制(TNF inhibiting)」、「消炎(antibiotic)」、「鈣調磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitor)、嘧啶合成

抑制劑(pyrimidine synthesis inhibitor)、5-LO 抑制劑 (5-LO inhibitor)、抗葉酸(antifolate)、IL-1 接收器拮抗劑(IL-1 receptor antagonist)或 T 細胞共同刺激抑制劑(T cell costimulation inhibitor)有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量一或多種個體之類風溼性關節炎症狀之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患類風溼性關節炎或具有類風溼性關節炎風險之人類或其他哺乳類個體之症狀。

【0155】 於此所述之組合物更包含治療自體免疫疾病之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的治療自體免疫疾病之有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之例如重症肌無力之自體免疫疾病或相關之症狀或後遺症。活性化合物之「自體免疫疾病治療(autoimmune disorder treating)」、「重症肌無力治療(myasthenia gravis treating)」、「免疫抑制(immunosuppressive)」、「抗體抑制(antibody suppressing)」或「抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)」有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量一或多種個體之自體免疫疾病症狀或後遺症，特別是重症肌無力之有效治療。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患重症肌無力或具有重症肌無力風險之人類或其他哺乳類個體之症狀。

【0156】 於此所述之組合物更包含治療腎臟疾病之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之腎臟疾病或相關之症狀或後遺症。活性化合物之「抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)」或「抗憂鬱(antidepressant)」有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間

內，可測量一或多種個體之腎臟疾病症狀或後遺症，包含失禁的個體。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患腎臟疾病或具有腎臟疾病風險之人類或其他哺乳類個體之症狀。

**【0157】** 於此所述之組合物更包含治療尿失禁之組合物，包含化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量，其係有效於預防及/或治療哺乳類個體之尿失禁。活性化合物之「增加自制力(contenance increasing)」、「抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)」、「消炎(antibiotic)」或「抗憂鬱(antidepressant)」有效劑量為以單一或多重單位劑量形式，在干預治療的特定期間內，可測量一或多種個體之尿失禁的症狀。在例示性實施例中，本發明之組合物係有效於預防或緩解罹患尿失禁或具有尿失禁風險之人類或其他哺乳類個體之症狀。

**【0158】** 巴豆酯治療，包含化學治療、化學保護、放射線保護、緩和中風、帕金森氏症治療、前列腺肥大治療、類風濕性關節炎治療、抗老化、腎臟病治療、失禁控制、自體免疫疾病治療、以及 HIV 治療，本發明之組合物一般包含化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量或單位劑量，其可與可增強穩定度、釋放率、吸收率、半衰期、藥物動力學、及/或藥效動力學；降低不良的副作用；或提供其他藥品使用優點之一或多種醫學上可接受之載體、賦形劑、載劑、穩定劑、防腐劑、緩衝劑及/或其他添加物共同製劑。化學式 I 之巴豆酯化合物或衍生物之有效劑量(例如，包含有效濃度/劑量之 TPA 或所選擇之 TPA 在醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、多晶型、及/或前驅藥物的單位劑量)已由所屬技術領域具有通常知識者根據臨床及病人之具體因

子而能輕易地確認。用於給予至包含人類之哺乳類個體的活性化合物的是和有效單位劑量可為約 10 至約 1500  $\mu\text{g}$ 、約 20 至約 1000  $\mu\text{g}$ 、約 25 至約 750  $\mu\text{g}$ 、約 50 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 150 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 125 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 180 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 190 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 220 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 240 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 260 至約 500  $\mu\text{g}$ 、約 290 至約 500  $\mu\text{g}$ 。在某些實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物或衍生或相關化合物的疾病治療有效劑量可選自更窄的範圍，例如 10 至 25  $\mu\text{g}$ 、30 至 50  $\mu\text{g}$ 、75 至 100  $\mu\text{g}$ 、100 至 300  $\mu\text{g}$  或 1500 至 500  $\mu\text{g}$ 。此些或其他有效劑量可以單一劑量而給予，或可以每日、每週、或每月多次劑量的形式而給予，例如以每天、每週、或每月 1 至 5 或 2 至 3 之劑量的給藥方案而給予。在一例示性實施例中，10 至 30  $\mu\text{g}$ 、30 至 50  $\mu\text{g}$ 、50 至 100  $\mu\text{g}$ 、100 至 300  $\mu\text{g}$ 、或 300 至 500  $\mu\text{g}$  之劑量係以每天 1、2、3、4 或 5 次而給予。在更加詳細的實施例中，50 至 100  $\mu\text{g}$ 、100 至 300  $\mu\text{g}$ 、300 至 400  $\mu\text{g}$ 、或 400 至 600  $\mu\text{g}$  之劑量係以每天 1 次或 2 次的劑量給予。在另一實施例中，50 至 100  $\mu\text{g}$ 、100 至 300  $\mu\text{g}$ 、300 至 400  $\mu\text{g}$ 、或 400 至 600  $\mu\text{g}$  之劑量係每隔一天給予。在替代的實施例中，劑量係根據體重而計算，且可以，例如約 0.5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 300  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 187.5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 175  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 157  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 125  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 75  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 2  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、約 2  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 30  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天、或約 3  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天至約 30  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  每天之劑量而給予。



【0159】 在其他實施例中，劑量可較少的給予，例如約  $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $187.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $175 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $157 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $75 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $2 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、約  $2 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天、或約  $3 \mu\text{g}/\text{m}^2$  至約  $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$  每隔一天。在另外的實施例中，劑量可以 3 次/每週、4 次/每週、5 次/每週、僅於周一至周五、僅與其他治療方案搭配、連續兩天給予、或根據臨床或病人的具體因素而給予適當的劑量的方式而給予。

【0160】 包含化學式 I 之巴豆酯化合物的細胞病變疾病的治療有效劑量(治療 AIDS、預防 HIV、治療 HIV、HIV 病毒庫活化、增加 Th1 細胞激素、誘發 ERK 磷酸化作用、化學治療、抗腫瘤、治療癌症、引發緩解、維持緩解、誘發細胞凋亡之有效劑量)之本發明之組合物的給予量、給予時間以及給予方式將於個體的基礎上定期的調整，依據例如個體的體重、年紀、性別、以及狀況、細胞病變疾病及/或相關症狀的病程，不論是預防性或治療性的投藥，且依據其他習知影響藥物傳遞、吸收、藥物動力學，例如半衰期、以及藥效等因子。

【0161】 本發明之製劑用於即刻的疾病治療(或者，AIDS 治療、HIV 治療、HIV 預防、HIV 病毒庫活化、或增加 Th1 細胞激素、誘發 ERK 磷酸化作用、化學治療、抗腫瘤、癌症治療、誘發細胞凋亡、引發緩解、維持緩解、化學保護、抗發炎、刺激嗜中性白血球、刺激紅血球生成、抑制蝕骨作用、強化骨骼、止吐、

止痛、放射線保護性、抗腫脹、細胞保護性、抗黏膜炎、上皮刺激性、抗纖維化、刺激血小板、中風治療、抗凝血、降血脂、血管擴張、降血壓、帕金森氏症治療、增加多巴胺、抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶、抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素、多巴胺拮抗、保護神經、抗膽鹼、前列腺肥大治療、第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑、肌肉鬆弛劑、抗類風濕、抗發炎、免疫抑制、TNF 抑制、消炎、鈣調磷酸酶抑制劑、嘧啶合成抑制劑、5-LO 抑制劑、抗葉酸、IL-1 接收器拮抗、T 細胞共同刺激抑制、自體免疫疾病治療、重症肌無力治療、免疫抑制、抗體抑制、抗膽鹼酯酶、腎臟疾病治療、失禁控制、抗憂鬱)之有效劑量或多重劑量治療將一般地選自約略最少的給藥方案，其係必要且足以實質上預防或緩解個體之含 AIDS 或例如癌症之腫瘤疾病及其相關機會性疾病、中風、自體免疫疾病、腎臟疾病、尿失禁、帕金森氏症、腕隧道症候群或前列腺肥大、及/或實質上預防或緩解個體之 AIDS、例如癌症之腫瘤疾病、中風、自體免疫疾病、老化、尿失禁、腎臟疾病、帕金森氏症、腕隧道症候群、前列腺肥大、化學治療、或放射線治療之一或多種症狀。劑量及給藥方案將通常包含在數天或甚至一或多週或年的重複給藥治療。有效的治療方案亦可包含於一天的預防性劑量給予或根據上一天、週、月或甚至年而每天給予多重劑量。

**【0162】** 各種檢測及模式系統可簡易地使用以決定細胞病變疾病之治療的治療效果。例如 HIV 或 AIDS 的治療效果可藉由病毒量的下降、CD4 細胞量的增加、CD3 細胞量的增加、IL-2 及 IFN 生產量的增加、IL-4 及 IL-10 生產量的下降、以及 AIDS 症狀的減少或減緩而確認，此為所屬技術領域具有通常知識者習知確認

治療效果之方法。

【0163】 本發明之方法及組合物之治療效果可以，例如，透過檢測血液中 HIV 抗體、病毒量、CD4 量、CD8 量、及 CD3 量而判斷。CD4 的標準值一般為介於 600 及 1200/ $\mu$ l、或 32 至 68% 之淋巴細胞。具有低於 350 之 CD4 含量之個體，其免疫系統衰弱。具有低於 200 之 CD4 含量之個體則被認為具有 AIDS。健康個體之 CD8 含量一般介於 150 及 1000/ $\mu$ l。健康個體之 CD3 含量一般介於 885 及 2270/ $\mu$ l。CD3、CD4、及 CD8 細胞可使用，例如，流式細胞儀所量測。本發明之組合物的有效劑量將增加 CD3、CD4、及 CD8 細胞量至少約 10%、20%、30%、50%、或增加複製率約 75 至 90%或 95%或更多。有效劑量亦將個體之 CD3、CD4、及 CD8 細胞表現朝向每一種醣蛋白之最佳的種類。

【0164】 個體亦可使用  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M) 檢測法而評估。 $\beta_2$ -microglobulin 為當細胞死亡時釋放於血液中的蛋白質。血液中上升的  $\beta_2$ -M 值可被用於量測 AIDS 的病程。本發明之組合物的有效劑量將使上升的  $\beta_2$ -M 量下降或停止。

【0165】 治療效果更可使用血液常規檢測(complete blood count, CBC)。血液常規檢測所採取的量測法包含白血球計數(white blood cell count, WBC)、紅血球計數(red blood cell count, RBC)、紅血球體積分布(red cell distribution width)、血球容積比(hematocrit)、以及血紅素量。血液常規檢測中之 AIDS 特定相關徵兆包含低血球容積比、血小板數目急劇降低、以及低嗜中性白血球值。本發明之組合物的有效劑量將增加血液常規檢測中之量測值的 10%、20%、30%、50%、或大幅增加至約 75 至 90%或 95%或更多。有效劑量亦將個體之血蛋白朝向每一種類蛋白之最佳的

種類。

【0166】 本發明之方法及組合物的治療效果亦可藉由 HIV 或 AIDS 症狀，包含，但不限於，病變、倦怠、皮膚搔癢、發燒、食欲降低、腹瀉、口腔潰瘍、吸收不良、血小板減少、體重減輕、貧血、以及淋巴節腫大，的減少而量測。

【0167】 本發明之組合物及方法的治療效果亦可藉由繼發性及伺機性病症在易感性和嚴重程度上之降低來表現，例如鳥型結核菌(*mycobacterium avium complex*)、沙門氏菌病、梅毒、神經性梅毒(*neurosyphilis*)、肺結核(TB)、桿菌性血管瘤(*bacillary angiomatosis*)、黴菌病(*aspergillosis*)、念珠菌病、球孢子菌病(*coccidioidomycosis*)、李斯特菌病、骨盆腔炎(*pelvic inflammatory disease*)、伯基特淋巴瘤(*Burkitt's lymphoma*)、隱球菌性腦膜炎(*cryptococcal meningitis*)、組織胞漿菌病(*histoplasmosis*)、卡波西氏肉瘤、淋巴瘤、系統性的非霍奇金淋巴瘤(*systemic non-Hodgkin's lymphoma, NHL*)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、隱孢子蟲病、等孢子球蟲病、微孢子蟲病、卡氏肺囊蟲肺炎(*pneumocystis carinii pneumonia, PCP*)、弓形蟲病(*toxoplasmosis*)、巨細胞病毒(*cytomegalovirus, CMV*)、肝炎、單純皰疹、帶狀皰疹、人類乳突狀瘤病毒(HPV，尖銳濕疣(*genital warts*)、子宮頸癌)、傳染性軟疣、口腔毛狀白斑(*oral hairy leukoplakia, OHL*)、和漸進性多發局部白質腦病(*progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*)。

【0168】 治療效果可更藉由在 HIV 感染個體中可偵測到之 HIV 量下降、正常 T 細胞量的維持、或正常 p24 抗原值的維持而表現。

【0169】 在治療腫瘤疾病之有效劑量亦可藉由許多方法而確認，例如，但不限於，ECOG 日常體能狀態評估(ECOG Performance Scale)、Karnofsky 日常體能狀態評估(Karnofsky Performance Scale)、白血球的微觀檢測(microscopic examination)、骨髓的穿刺與切片(aspiration and biopsy)、細胞遺傳分析(cytogenetic analysis)、切片、免疫分型(immunophenotyping)、血液化學研究(blood chemistry studies)、血液常規檢測、淋巴結切片、週邊血液抹片(peripheral blood smear)、腫瘤或病灶之目視判讀、或所術領域具有通常知識者習知之評估及/或診斷惡性腫瘤及腫瘤病程之任何其他方法。

【0170】 舉例而言，於此之治療惡性血液疾病/骨髓疾病之本發明之方法及組合物的治療效果可使用絕對嗜中性白血球數(absolute neutrophil count, ANC)而評估。正常的絕對嗜中性白血球數為介於 1500 至 8000/mm<sup>3</sup>。罹患惡性血液疾病/骨髓疾病之個體通常具有低於 1500/mm<sup>3</sup> 之絕對嗜中性白血球數，且甚至可低於 500/mm<sup>3</sup>。於此之方法及組合物的有效劑量將增加個體之絕對嗜中性白血球數 10%、20%、30%、50%、或大幅增加至約 75 至 90%或 95%或更多。有效劑量可增加絕對嗜中性白血球數值大於 1500/mm<sup>3</sup>。

【0171】 於此之治療惡性血液疾病/骨髓疾病之本發明之方法及組合物的治療效果可更使用，例如，血小板數目而評估。血小板數通常介於 150000 至 450000 /μl (x10<sup>6</sup>/公升)。罹患惡性血液疾病/骨髓疾病之個體通常具有低於 100000/μl 的血小板數值。於此之方法及組合物的有效劑量將增加個體之血小板數 10%、20%、30%、50%、或大幅增加至約 75 至 90%或 95%或更多。有

效劑量可增加血小板數值大於 100000/ $\mu$ l。

【0172】 於此之治療惡性血液疾病/骨髓疾病之本發明之方法及組合物的治療效果可更使用，例如，量測骨髓母細胞之數量而評估。骨髓母細胞通常佔骨髓中 5%的細胞，但不應存在於循環血液中。於此之方法及組合物的有效劑量將降低骨髓母細胞 10%、20%、30%、50%之數量、或大幅降低至約 75 至 90%或 95%或更多。有效劑量可降低骨髓母細胞數量至小於 5%。

【0173】 於此之治療惡性血液疾病/骨髓疾病之本發明之方法及組合物的治療效果可更藉由檢測骨髓母細胞中 Auer 氏小體 (Auer rods)的存在而評估。本發明之組合物的有效劑量將降低可見的 Auer 氏小體的數目 10%、20%、30%、50%，或大幅降低至約 75 至 90%或 95%或更多至 Auer 氏小體完全消滅。

【0174】 本發明之方法及組合物的治療效果亦可藉由降低罹患腫瘤疾病之個體的症狀，例如，但不限於，貧血；慢性倦怠；過度或易於流血，如鼻、牙齦、皮膚下出血；容易瘀傷，特別是沒有明顯原因的瘀青；呼吸急促；瘀斑；反覆發燒；牙齦腫痛；傷口癒合緩慢；骨頭和關節不適；經常性感染；體重下降；搔癢；夜間盜汗；淋巴結腫大；發燒；腹部疼痛和不適；視力障礙；咳嗽；食慾不振；胸痛；吞嚥困難；臉部、頸部和上肢腫脹；小便頻繁，尤其是在夜間；排尿或憋尿困難；尿流弱或易中斷；排尿疼痛或燒灼；勃起困難；射精痛；血尿液或血精；下背部、臀部及大腿經常疼痛或僵硬；虛弱而確認。

【0175】 本發明之方法及組合物的治療效果亦可藉由降低化學性治療的症狀，例如，但不限於，脫髮、噁心、嘔吐、食慾不

振、酸脹、嗜中性粒細胞減少、貧血、血小板減少、頭暈、乏力、便秘、口腔潰瘍、皮膚搔癢、脫皮、神經和肌肉麻瘋、聽覺改變、血液問題、體重減輕、腹瀉、免疫抑制、瘀青、傾向容易出血、心臟損傷、肝功能損害、腎損害、眩暈及腦病變而確認。

【0176】 本發明之方法及組合物的治療效果亦可藉由相較於接受相同放射線治療的個體，伴隨著放射線治療的症狀，例如，但不限於，濕性脫皮、酸脹、腹瀉、噁心、嘔吐、食慾不振、便秘、皮膚搔癢、脫皮、嘴和喉嚨潰瘍、水腫、不孕、纖維化、脫毛、或粘膜乾燥的減少而確認。

【0177】 治療類風濕性關節炎之治療效果可被確認，例如透過使用各種動物模式，包含膠原蛋白誘發關節炎(collagen-induced arthritis)，如以下所描述之範例 30、降植烷誘發關節炎(pristane induced arthritis)、佐劑誘發關節炎(adjuvant induced arthritis)、鏈球菌細胞壁誘發關節炎(streptococcal cell wall induced arthritis)、卵白蛋白誘發關節炎(ovalbumin induced arthritis)、抗原誘發關節炎(ovalbumin induced arthritis)、或氣囊模型。

【0178】 本發明之方法及組合物在治療類風濕性關節炎之治療效果亦可藉由降低類風濕性關節炎之症狀，包含，但不限於，關節疼痛、僵直，特別是在早上或在久坐後、關節腫脹、發燒、肌肉酸痛、關節發炎、類風濕性結節(rheumatoid nodules)。

【0179】 本發明之方法及組合物在治療類風濕性關節炎之治療效果也可藉由紅血球沉降速率的改變(erythrocyte sedimentation rate)而量測。罹患類風溼性關節炎之個體通常具有提升的紅血球沉降速率。本發明之組合物的有效劑量將降低紅血

球沉降速率 10%、20%、30%、50%，或降低至約 75 至 90%或 95%或大幅降低至紅血球沉降速率之最初診斷水平。治療效果亦可藉由類風濕因子(rheumatoid factor)及抗環瓜氨酸抗體(anti-cyclic citrullinated antibodies)值的改變而確認。

【0180】 本發明之方法與組合物在治療帕金森氏症之治療效果可藉由帕金森氏症之症狀，包含，但不限於震顫、運動遲緩、僵硬、語言障礙、認知功能障礙及失智的減少而確認。本發明之巴豆酯化合物在治療帕金森氏症之治療效果可更藉由多巴胺及/或正腎上腺素的增加而確認。該些數值可增加 10%、20%、30%、50%，或大幅增加至約 75 至 90%或 95%或增加至正常數值。

【0181】 本發明之方法與組合物在治療帕金森氏症之治療效果更可藉由路易氏體(Lewy bodies)的存在減少而確認。治療效果亦可藉由使用動物模式，例如 MPTP 誘發帕金森氏症模式、魚藤酮誘發法金森氏症模式(retenone induced Parkinson's)、手術誘發帕金森氏症模式(surgically induced Parkinson's)、巴拉刈誘發帕金森氏症模式(paraquat induced Parkinson's)、6-OHDA 誘發帕金森氏症模式或  $\alpha$ -synuclein 過度表現小鼠而確認。本發明之方法與組合物將降低表現於該些模式之老鼠的帕金森氏症症狀約 0%、20%、30%、50%或更多，降低至至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為控制組動物。

【0182】 本發明之方法與組合物在治療中風之治療效果可藉由使用各種動物模式包含如範例 22 所示之暫時性中大腦動脈栓塞模式(temporary middle cerebral artery occlusion)、如範例 21 所示之永久性中大腦動脈栓塞模式(permanent middle cerebral artery occlusion)、血管絲狀中大腦動脈栓塞模式(endovascular filament



middle cerebral artery occlusion)、如範例 20 所示之栓塞型中大腦動脈栓塞模式(embolic middle cerebral artery occlusion)、內皮素-1 誘發之動脈與靜脈收縮模式(endothelin-1 -induced constriction of arteries and veins)、或大腦皮質光化學栓塞模式(cerebrocortical photothrombosis)。本發明之巴豆酯的使用將使該些模式所產生的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，降低至至約 75 至 90% 或 96%，或大幅降低為控制組動物。

【0183】 本發明之方法與組合物在治療中風之治療效果更可藉由罹患中風之個體所展現之症狀的降低而確認。該些症狀包含，但不限於，癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、及衝動。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，降低至至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0184】 本發明之方法與組合物在治療前列腺肥大之治療效果可藉由前列腺肥大相關之症狀，包含，但不限於，躊躇、干擾、微弱的尿流；排尿滴漏；頻尿；排尿結束時滴漏；尿液滯留；膀胱排空不完全；尿失禁；排尿疼痛；血尿；排尿緩慢或延遲；或突然尿急的降低而確認。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，降低至至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0185】 本發明之方法與組合物在治療前列腺肥大之治療效果可另外藉由各種測試而確認，該些測試例如解尿後膀胱殘餘尿量(post-void residual urine)、壓力尿流速研究(pressure flow studies)、或膀胱壓檢查(cystometry)。本發明之巴豆酯組合物的使

用將使殘餘尿量降低或增加壓力尿流速約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%或大於以巴豆酯化合物治療之前的結果。

【0186】 本發明之方法與組合物在治療重症肌無力之治療效果可藉由與重症肌無力相關之症狀，包含，但不限於，眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、或發音障礙的降低而確認。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0187】 本發明之方法與組合物在治療重症肌無力之治療效果亦可藉由使用 Tensilon 試驗或 ice 試驗、神經傳導檢查(nerve conduction studies)、單纖維肌電圖(single fiber EMG)或血清中乙醯膽鹼接受器抗原量的偵測而確認。治療效果可額外第藉由使用重症肌無力模式的動物，例如以抵抗菸鹼型乙醯膽鹼接受器(torpedo californica acetylcholine receptors, AChR)與佛朗氏佐劑(Freund's adjuvant)共同接種之動物。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態及/或控制組。

【0188】 本發明之方法與組合物在治療腕隧道症候群之治療效果可藉由腕隧道症候群之相關症狀，包含，但不限於，疼痛、虛弱、或手及手腕麻痺，傳至整個手臂等地減輕而確認。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0189】 本發明之方法與組合物在治療腎臟疾病之治療效果可藉由腎臟疾病相關症狀，包含，但不限於，尿失禁、排尿量增加、尿毒症、或少尿的減輕而確認。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0190】 本發明之方法與組合物在治療尿失禁之治療效果可藉由尿失禁相關症狀的減輕而確認。本發明之巴豆酯組合物的使用將使該些個體所展現的症狀降低約 0%、20%、30%、50%或更多，增加至約 75 至 90%或 96%，或大幅降低為初始狀態。

【0191】 每一種於此所述的症狀，在一或多種個體之與該些疾病相關、或相關疾病或症狀中，相較於給予安慰劑的組別或其他合適的控制組個體，所檢測的個體將展現 10%、20%、30%、50%或更多的症狀減輕，多至 75 至 90%或 96%或更多的症狀減輕。

【0192】 在本發明之另外的態樣中，組合性的疾病治療(HIV 預防、HIV 治療、HIV 預防、HIV 病毒庫活化、增加 Th1 細胞激素、誘發 ERK 磷酸化作用、誘發細胞凋亡、化學治療、抗腫瘤、癌症治療、引發緩解、維持緩解、化學保護、抗發炎、刺激嗜中性白血球、刺激紅血球生成、抑制蝕骨作用、強化骨骼、止吐、止痛、放射線保護性、抗腫脹、細胞保護性、抗黏膜炎、上皮刺激性、抗纖維化、刺激血小板、中風治療、抗凝血、降血脂、血管擴張、降血壓、帕金森氏症治療、增加多巴胺、抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶、抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素、多巴胺拮抗、保護神經、抗膽鹼、前列腺肥大治療、第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑、肌肉鬆弛劑、抗類風濕、抗發炎、免疫抑制、TNF 抑制、消炎、鈣調磷酸酶抑制劑、嘧啶合成抑制劑、5-LO 抑制劑、抗葉酸、IL-1

接收器拮抗、T 細胞共同刺激抑制、自體免疫疾病治療、重症肌無力治療、免疫抑制、抗體抑制、抗膽鹼酯酶、腎臟疾病治療、失禁控制、抗憂鬱)之製劑及協同給予方法係應用化學式 I 之巴豆酯化合物的有效劑量與一或多種第二或輔助劑而提供，第二或輔助劑係與化學式 I 之巴豆酯化合物組合性的製劑或協同給予已獲得組合的多種疾病治療組合物或協同治療方法。

**【0193】** 本文中之例示性結合製劑與協同治療方法應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要抗 AIDS 劑或一或多種輔助治療劑，其係在選定的組合配方或協同治療方案中有效於治療或預防標的(或相關)疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生物係與一或多種次要或輔助治療劑共同製劑或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係組合性有效或協同有效於治療個體之 HIV/AIDS 及/或一或多種機會性或二次性疾病的症狀。本文中之例示性結合製劑與協同治療方法應用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要抗 AIDS 劑或一或多種次要或輔助治療劑，其係選自由，例如蛋白酶抑制劑，其包含，但不限於，沙奎那韋(saquinavir)、茆地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、阿扎那韋(atazanavir)、達蘆那韋(darunavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、替拉那韋(tipranavir)及安普那韋(amprenavir)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，但不限於，齊多夫定(zidovudine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、扎西他濱(zalcitabine)、恩曲他濱(emtricitabine)、泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、AVX754 及阿巴卡韋(abacavir)；非核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，

但不限於，衛滋(nevaripine)、得勒凡定(delavaridine)、卡蘭諾來A(calanolide A)、TMC125 以及希寧(efavirenz)；組合藥物包含，但不限於，希寧/恩曲他濱/泰諾福韋酯(efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate)、拉米夫定/齊多夫定(lamivudine/zidovudine)、阿巴卡韋/拉米夫定(abacavir/lamivudine)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(abacavir/lamivudine/zidovudine)、恩曲他濱/泰諾福韋酯(emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(sulfamethoxazole/trimethoprim)、以及洛匹那韋/利托那韋(lopinavir/ ritonavir)；進入與融合抑制劑包含，但不限於，恩福韋地(enfuvirtide)、AMD070、BMS-488043、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、GSK-873,140、PRO 140、PRO 542、胜肽T(Peptide T)、SCH-D、TNX-355 以及 UK-427,857；AIDS 與 HIV 相關之機會性感染及其他症狀之治療包含，但不限於，利托那韋(ritonavir)、阿德福韋酯(Adefovir Dipivoxil)、阿地介白素(aldesleukin)、兩性黴素(amphotericin B)、阿奇黴素(azithromycin)、羥基磷灰石鈣(calcium hydroxylapatite)、克拉黴素(clarithromycin)、阿黴素(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、恩替卡韋(Entecavir)、抑保新(epoetin alfa)、依妥普賽(etoposide)、氟康唑(fluconazole)、更昔洛韋(ganciclovir)、免疫球蛋白、干擾素 $\alpha$ -2、異菸肼(isoniazid)、依曲康唑(itraconazole)、甲地孕酮(megestrol)、紫杉醇(paclitaxel)、珮格西施 $\alpha$ -2 (peginterferon alfa-2)、噴地脒(pentamidine)、聚合左旋乳酸(poly-L-lactic acid)、雷巴威林(ribavirin)、利福布汀(rifabutin)、利福平(rifampin)、生長激素(somatropin)、睪酮素(testosterone)、三甲曲沙(trimetrexate) 以及弗甘昔洛飛(valganciclovir)；嵌入酶抑制劑(Integrase

Inhibitor) 包含，但不限於，GS 9137、MK-0518；殺菌劑 (microbicides) 包含，但不限於，BMS-378806、C31G、carbopol 974P、鹿角菜膠(carrageenan)、纖維素硫酸酯(cellulose sulfate)、藍藻抗病毒蛋白-N(Cyanovirin-N)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、羥乙基纖維素(hydroxyethyl cellulose)、PRO 2000、P SPL7013、泰諾福韋酯(tenofovir)、UC-781 以及介白素-2 所組成之群組。

【0194】 其他例示性結合製劑與協同治療方法可另外地使用化學式 I 之巴豆酯結合一或多種次要抗癌劑、或一或多種輔助治療劑，其係在所選擇之結合製劑或協同治療方案中有效於治療或預防標的(或相關的)疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於個體之腫瘤疾病及一或多種次要疾病或狀況的症狀具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自，例如，化學治療劑、抗發炎劑、阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地白介素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松以及三水楊酸膽鹼鎂。此外，輔助或次要治療可使用，例如，但不限於，放射線治療、賀爾蒙治療以及手術。

【0195】 在預防或治療化學治療之副作用的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種另外的、化學保護性或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治

療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於個體之化學治療之副作用的預防或治療具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自培非司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素(epoeitin alfa)、長效紅血球生成素(darbepoetin alfa)、阿崙膦酸鈉(alendronate sodium)、利塞膦酸鹽(risedronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、G-CSF、5-HT<sub>3</sub> 接收器拮抗劑、NK<sub>1</sub> 拮抗劑、奧氮平(olanzapine)、類固醇(corticosteroids)、多巴胺拮抗劑、血清張力素拮抗劑、苯重氮基鹽(benzodiazepines)、阿瑞匹坦(aprepitant)、及大麻鹼(cannabinoids)。

【0196】 在預防或治療放射線治療之副作用的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種另外的、放射線保護性或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於個體之放射線治療之副作用的預防或治療具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自類固醇(steroids)、氨磷汀(amifostine)、洗必太(chlorhexidine)、苄達明(benzydamine)、斯克拉非(sucralfate)、角質細胞生長因子

(keratinocyte growth factor, KGF)、帕利夫明(palifermin)、Cu/Zn 超氧化物歧化酶、介白素 11 或前列腺素。

【0197】 在預防或治療中風的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種另外的、神經保護性或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於預防或治療中風、或中風之後遺症具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自組織胞漿素原活化劑(tissue plasminogen activator)、抗凝血劑(anticoagulant)、他汀類藥物(statin)、血管收縮素 II 接收器阻斷劑(angiotensin II receptor blockers)、血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor)、 $\beta$ -受體阻斷劑(beta-blocker)、鈣通道阻斷劑(calcium channel blocker)或利尿劑(diuretic)。

【0198】 在預防或治療帕金森氏症的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種另外的、神經保護性或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於預防或治療帕金森氏症具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治



療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自 MAO-B 抑制劑、吡哆醇(pyridoxine)、金剛烷胺(amantidine)、希利治林(seleyiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)、或抗膽鹼藥物。

【0199】 在預防或治療前列腺肥大的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於預防或治療前列腺肥大具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自柔沛(finasteride)、適尿通(dutasteride)、鹽酸四喃唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)或  $\alpha$  受體阻斷劑。

【0200】 在預防或治療類風濕性關節炎的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種另外的、抗類風濕性的或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於預防或治療類風濕性關節炎具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自非類固醇抗炎藥物、類固醇、疾

病修飾抗風濕藥物、免疫抑制劑、TNF- $\alpha$  抑制劑、阿那白滯素(anakinra)、阿巴西普(abatacept)、阿達木單抗(adalimumab)、硫唑嘌呤(azathioprine)、氯喹寧(chloroquine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、環孢素(cyclosporin)、D-青黴胺(D-penicillamine)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、金製劑(gold salts)、英夫利昔單抗(infliximab)、來氟米特(leflunomide)、胺甲葉酸(methotrexate)、米諾環素(minocycline)、磺胺藥物(sulfasalazine)、利妥昔單抗(rituximab)、或介白素-6 受體拮抗劑(tocilizumab)。

【0201】 在預防或治療重症肌無力的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同治療方法，其係對於預防或治療重症肌無力具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種次要或輔助治療劑，其係選自抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)、類固醇(corticosteroids)或免疫抑制劑。

【0202】 在預防或治療腎臟疾病的例示性組合製劑及協同治療方法使用化學式 I 之巴豆酯化合物結合一或多種抗失禁或其他功能之次要或輔助治療劑，其係有效於治療或預防標的疾病、狀況及/或症狀。在本發明之大部分的結合製劑與協同治療方法中，化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生化合物係與一或多種次要或輔助治療劑結合而被配製或協同給予，以獲得組合製劑或協同

治療方法，其係對於預防或治療腎臟疾病具有組合性的療效或協同性的效果。本文之例示性組合製劑及協同治療方法使用抗膽鹼藥物、局部雌激素(topical estrogen)、伊米胺(imipramine)或杜洛西汀(duloxetine)。

【0203】 本發明之部分實施例提供組合性疾病治療(AIDS 治療、HIV 預防、HIV 治療、HIV 病毒庫活化、增加 Th1 細胞激素、誘發 ERK 磷酸化作用、誘發細胞凋亡、化學治療、抗腫瘤、癌症治療、引發緩解、維持緩解、化學保護、抗發炎、刺激嗜中性白血球、刺激紅血球生成、抑制蝕骨作用、強化骨骼、止吐、止痛、放射線保護性、抗腫脹、細胞保護性、抗黏膜炎、上皮刺激性、抗纖維化、刺激血小板、中風治療、抗凝血、降血脂、血管擴張、降血壓、帕金森氏症治療、增加多巴胺、抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶、抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素、多巴胺拮抗、保護神經、抗膽鹼、前列腺肥大治療、第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑、肌肉鬆弛劑、抗類風濕、抗發炎、免疫抑制、TNF 抑制、消炎、鈣調磷酸酶抑制劑、嘧啶合成抑制劑、5-LO 抑制劑、抗葉酸、IL-1 接收器拮抗、T 細胞共同刺激抑制、自體免疫疾病治療、重症肌無力治療、免疫抑制、抗體抑制、抗膽鹼酯酶、腎臟疾病治療、失禁控制、抗憂鬱)製劑包含巴豆酯及一或多種具有疾病治療活性之輔助劑。藉由該些組合製劑，化學式 I 之巴豆酯與具有疾病治療活性之輔助劑將以用於疾病治療(AIDS 治療、HIV 預防、HIV 治療、HIV 病毒庫活化、增加 Th1 細胞激素、誘發 ERK 磷酸化作用、誘發細胞凋亡、化學治療、抗腫瘤、癌症治療、引發緩解、維持緩解、化學保護、抗發炎、刺激嗜中性白血球、刺激紅血球生成、抑制蝕骨作用、強化骨骼、止吐、止痛、放射線保護性、抗腫脹、細

胞保護性、抗黏膜炎、上皮刺激性、抗纖維化、刺激血小板、中風治療、抗凝血、降血脂、血管擴張、降血壓、帕金森氏症治療、增加多巴胺、抑制兒茶酚-O-甲基轉移酶、抑制芳香族 L-胺基酸脫羧酵素、多巴胺拮抗、保護神經、抗膽鹼、前列腺肥大治療、第 II 型 5- $\alpha$  還原酶抑制劑、肌肉鬆弛劑、抗類風濕、抗發炎、免疫抑制、TNF 抑制、消炎、鈣調磷酸酶抑制劑、嘧啶合成抑制劑、5-LO 抑制劑、抗葉酸、IL-1 接收器拮抗、T 細胞共同刺激抑制、自體免疫疾病治療、重症肌無力治療、免疫抑制、抗體抑制、抗膽鹼酯酶、腎臟疾病治療、失禁控制、抗憂鬱)之有效劑量之組合配方，單獨或組合而呈現。在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯及非巴豆酯劑將各以疾病治療/預防劑量(即，可單獨使個體之症狀的緩和狀況被查覺的單一劑量)而呈現。或者，組合製劑可包含低單一劑量(sub-therapeutic singular dosage)之化學式 I 之巴豆酯及非巴豆酯劑其中之一或兩者，其中包含兩者的組合製劑具有兩者的組合劑量，其對於細胞病變疾病的緩和或症狀的減輕具有組合性的療效。因此，化學式 I 之巴豆酯及非巴豆酯劑其中之一或兩者可使用低單一劑量而以製劑而呈現、或以協同給予方案而給予，其共同的製劑或治療方法將減緩個體之細胞病變疾病的症狀。舉例而言，在某些實施例中，組合製劑可包含來自高度活躍的反轉錄病毒治療方案(HAART protocols)之一或多種化合物結合巴豆酯。其他的組合製劑可，舉例而言，包含巴豆酯及/或有效於治療 AIDS 之機會性感染的化合物以及來自 HAART 治療方案之化合物。在其他實施例中，組合製劑可包含一或多種另外的化學治療劑。在其他實施例中，組合製劑可包含一或多種另外的化學保護劑。在其他實施例中，組合製劑可包含一或多種放射線保護劑。在其他實施例中，組合製劑可包含一或多種神經保護劑。

在其他實施例中，組合製劑可包含一或多種抗發炎劑或其他於此所述之次要或另外的治療劑。

**【0204】** 為實施本發明之協同給予方法，化學式 I 之巴豆酯化合物可於協同治療方案中，與一或多種於此所述之次要或輔助治療劑同時或依序的給予。因此，在某些實施例中，化合物係與非巴豆酯劑、或任何其他於此所述之次要或輔助治療劑協同地給予，其係使用個別的製劑或上述結合製劑(即，包含化學式 I 之巴豆酯化合物或相關或衍生物與非巴豆酯治療劑兩者)的方式而給予。此協同給予可同時或依序完成，且當其中一種或兩種(或全部)的活性治療劑個別地及/或協同地發揮其生物活性時，其需要一段時間。

**【0205】** 在一實施例中，該些協同治療方法可，例如，依循或由各種 HAART 治療方案延伸，且包含例如，但不限於兩種類核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors)加一或多種蛋白酶抑制劑或非類核苷酸反轉錄酶抑制劑與化學式 I 之巴豆酯於其他組合中。其他協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於機會性感染的治療以及用於反轉錄病毒治療方案之治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆酯發揮至少一些活性，其在配合 AIDS 症狀減輕、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

**【0206】** 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與

一或多種次要的 HIV 治療劑、或其他輔助治療劑，例如，選自蛋白酶抑制劑，其包含，但不限於，沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、阿扎那韋(atazanavir)、達蘆那韋(darunavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、替拉那韋(tipranavir)及安普那韋(amprenavir)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，但不限於，齊多夫定(zidovudine)、去羥肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、拉米夫定(lamivudine)、扎西他濱(zalcitabine)、恩曲他濱(emtricitabine)、泰諾福韋酯(tenofovir disoproxil fumarate)、AVX754 及阿巴卡韋(abacavir)；非核苷酸反轉錄酶抑制劑，包含，但不限於，衛滋(nevaripine)、得勒凡定(delavirdine)、卡蘭諾來 A(calanolide A)、TMC125 以及希寧(efavirenz)；組合藥物包含，但不限於，希寧/恩曲他濱/泰諾福韋酯(efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate)、拉米夫定 / 齊多夫定 (lamivudine/zidovudine)、阿巴卡韋 / 拉米夫定 (abacavir/lamivudine)、阿巴卡韋 / 拉米夫定 / 齊多夫定 (abacavir/lamivudine/zidovudine)、恩曲他濱 / 泰諾福韋酯 (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 (sulfamethoxazole/trimethoprim)、以及洛匹那韋 / 利托那韋 (lopinavir/ ritonavir)；進入與融合抑制劑包含，但不限於，恩福韋地 (enfuvirtide)、AMD070、BMS-488043、福齊夫定替酯 (fozivudine tidoxil)、GSK-873,140、PRO 140、PRO 542、勝肽 T (Peptide T)、SCH-D、TNX-355 以及 UK-427,857；AIDS 與 HIV 相關之機會性感染及其他症狀之治療包含，但不限於，利托那韋 (ritonavir)、阿德福韋酯 (Adefovir Dipivoxil)、阿地介白素 (aldesleukin)、兩性黴素 (amphotericin B)、阿奇黴素 (azithromycin)、羥基磷灰石鈣 (calcium hydroxylapatite)、克拉黴

素(clarithromycin)、阿黴素(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、恩替卡韋(Entecavir)、抑保新(epoetin alfa)、依妥普賽(etoposide)、氟康唑(fluconazole)、更昔洛韋(ganciclovir)、免疫球蛋白、干擾素  $\alpha$ -2、異菸肼(isoniazid)、依曲康性(itraconazole)、甲地孕酮(megestrol)、紫杉醇(paclitaxel)、珮格西施  $\alpha$ -2 (peginterferon alfa-2)、噴地脒(pentamidine)、聚合左旋乳酸(poly-L-lactic acid)、雷巴威林(ribavirin)、利福布汀(rifabutin)、利福平(rifampin)、生長激素(somatropin)、睪酮素(testosterone)、三甲曲沙(trimetrexate)以及弗甘昔洛飛(valganciclovir)；嵌入酶抑制劑(Integrase Inhibitor)包含，但不限於，GS 9137、MK-0518；殺菌劑(microbicides)包含，但不限於，BMS-378806、C31G、carbopol 974P、鹿角菜膠(carrageenan)、纖維素硫酸酯(cellulose sulfate)、藍藻抗病毒蛋白-N(Cyanovirin-N)、硫酸葡聚糖(dextran sulfate)、羥乙基纖維素(hydroxyethyl cellulose)、PRO 2000、P SPL7013、泰諾福韋酯(tenofovir)、UC-781 以及介白素-2 協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

**【0207】** 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種化學治療方案所延伸。其他協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或腫瘤疾病之其他症狀的治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合腫瘤疾病症狀減輕、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0208】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的癌症治療劑、或其他輔助治療劑，例如阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地白介素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松、以及三水楊酸膽鹼鎂協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0209】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於化學治療病人之緩和方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於化學治療之副作用之其他的治療。與這些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合化學治療之副作用的減輕、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0210】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的化學治療副作用緩和化合物、或其他輔助治療劑，例如培非司亭(pegfilgrastim)、紅血球生成素(epoeitin alfa)、長效紅血球生成素(darbepoetin alfa)、阿崙膦酸鈉(alendronate sodium)、利塞膦酸鹽(risedronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、G-CSF、5-HT<sub>3</sub> 接收器拮抗劑、NK<sub>1</sub> 拮抗劑、奧氮平(olanzapine)、類固醇(corticosteroids)、多巴胺拮抗劑、血清張力素拮抗劑、苯重氮基鹽(benzodiazepines)、阿瑞匹坦(aprepitant)、及大麻鹼



(cannabinoids)協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0211】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於放射線治療病人之緩和方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於放射線治療之副作用之其他的治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合放射線治療之副作用的減輕、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0212】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的放射線治療副作用緩和化合物、或其他輔助治療劑，例如類固醇(steroids)、氨磷汀(amifostine)、洗必太(chlorhexidine)、苄達明(benzydamine)、斯克拉非(sucralfate)、角質細胞生長因子(keratinocyte growth factor, KGF)、帕利夫明(palifermin)、Cu/Zn 超氧化物歧化酶、介白素 11 或前列腺素協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0213】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於中風治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療由於中風所導致之傷害的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合中風預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來

說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0214】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的中風治療化合物、或其他輔助治療劑，例如組織胞漿素原活化劑 (tissue plasminogen activator)、抗凝血劑 (anticoagulant)、他汀類藥物 (statin)、血管收縮素 II 接收器阻斷劑 (angiotensin II receptor blockers)、血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor)、 $\beta$ -受體阻斷劑 (beta-blocker)、鈣通道阻斷劑 (calcium channel blocker) 或利尿劑 (diuretic) 協同給予 (以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。此外，輔助或次要治療劑可應用於中風或中風後遺症之治療，例如，但不限於，頸動脈內膜切除術 (carotid endarterectomy)、血管成形術 (angioplasty)、支架置入術 (stent placement)、開顱手術 (craniotomy)、經血管內栓塞治療 (endovascular coil embolization)、卵圓孔未閉封閉 (patent foramen ovale closure)。

【0215】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於帕金森氏症治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療帕金森氏症的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合帕金森氏症預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助

治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0216】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的帕金森氏症治療化合物、或其他輔助治療劑，例如左旋多巴(levodopa)、託卡朋(tolcapone)、卡比多巴(carbidopa)、多巴胺受體拮抗劑(dopamine agonist)、MAO-B 抑制劑、吡哆醇(pyridoxine)、金剛烷胺(amantidine)、希利治林(seleyiline)、雷沙吉蘭(rasagiline)、或抗膽鹼藥物協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。此外，輔助或次要治療可用於帕金森氏症之治療，例如，但不限於，深層腦部刺激(deep brain stimulation)與病灶成形(lesion formation)。

【0217】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於前列腺肥大治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療前列腺肥大的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合前列腺肥大預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0218】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的前列腺肥大治療化合物、或其他輔助治療劑，例如柔沛(finasteride)、適尿通(dutasteride)、鹽酸四喃唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)或  $\alpha$  受體

阻斷劑協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。此外，輔助或次要治療可用於前列腺肥大之治療，例如，但不限於，經尿道切除前列腺術(transurethral resection of the prostate)、經尿道前列腺切開術(transurethral incision of the prostate)、雷射手術、或前列腺切除術(prostatectomy)。

【0219】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於類風溼性關節炎治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療類風溼性關節炎的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合類風溼性關節炎預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0220】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的類風濕性關節炎治療化合物、或其他輔助治療劑，例如非類固醇抗炎藥物、類固醇、疾病修飾抗風濕藥物(disease-modifying anti-rheumatic drug)、免疫抑制劑、TNF- $\alpha$  抑制劑、阿那白滯素(anakinra)、阿巴西普(abatacept)、阿達木單抗(adalimumab)、硫唑嘌呤(azathioprine)、氯喹寧(chloroquine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、環孢素(cyclosporin)、D-青黴胺(D-penicillamine)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimumab)、金製劑(gold salts)、英夫利昔單抗(infliximab)、來氟米特(leflunomide)、胺甲葉酸(methotrexate)、米諾環素

(minocycline)、磺胺藥物(sulfasalazine)、利妥昔單抗(rituximab)、或介白素-6 受體拮抗劑(tocilizumab)協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0221】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於自體免疫疾病治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療重症肌無力的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合重症肌無力預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0222】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的重症肌無力治療化合物、或其他輔助治療劑，例如抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)、類固醇(corticosteroids)或免疫抑制劑協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0223】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於腎臟疾病治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療腎臟疾病及腎臟疾病之症狀的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合腎臟疾病預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與

次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0224】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的腎臟疾病治療化合物、或其他輔助治療劑，例如抗膽鹼藥物、局部雌激素(topical estrogen)、伊米胺(imipramine)或杜洛西汀(duloxetine)協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0225】 在其他實施例中，此協同治療可，例如，依循或由各種用於尿失禁治療之方案所延伸。協同治療方法可，例如，包含巴豆酯及/或用於預防或治療尿失禁的其他治療。與該些協同治療方法有所區別之態樣為化學式 I 之巴豆只發揮至少一些活性，其在配合尿失禁預防或治療劑、或由次要或輔助治療劑所提供之不同的臨床反應具有良好的臨床反應。一般來說，相較於單獨使用化學式 I 之巴豆酯化合物、或次要或輔助治療劑所得到的治療效果，化學式 I 之巴豆酯化合物與次要或輔助治療劑之協同給予將獲得改善的治療或預防成果。此條件考慮直接效果與間接效果。

【0226】 在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物將與一或多種次要的尿失禁治療化合物、或其他輔助治療劑，例如抗膽鹼藥物、局部雌激素(topical estrogen)、伊米胺(imipramine)或杜洛西汀(duloxetine)協同給予(以結合的或分別的製劑同時或依序地給予)。

【0227】 如上述所載，於此之本發明之所有各種實施例中，疾病治療方法與製劑可使用各種形式之化學式 I 之巴豆酯化合

物，包含其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、多晶型、溶劑合物、水合物、及/或前驅藥物的任一或組合。在本發明之例示性實施例中，TPA 用於治療性製劑與方法以作為說明用途。

【0228】 本發明之醫藥組合物可藉由任何方法而給予，該些方法係可達到其所涵蓋之治療或預防目的。本發明之組合物之合適的給藥途徑包含，但不限於，傳統的給藥途徑、機器及包含注射方法的方式，例如，但不限於，靜脈內(intravenous)、肌內(intramuscular)、腹膜內(intraperitoneal)、椎管內(intraspinal)、鞘內(intrathecal)、腦室內(intracerebroventricular)、動脈內(intraarterial)、皮下(subcutaneous)、以及鼻內(intranasal)途徑。

【0229】 本發明之組合物可更包含醫藥上可接受之載體，其係用於所使用之給予方法的特定模式。本發明之組合物之藥劑形式包含藥物配製領域所能辨識之賦形劑以作為適合用於上述所討論之劑量單位的製備。該些賦形劑包含，但不限於，黏合劑、填充劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、防腐劑、緩衝劑、潤濕劑、崩解劑、發泡劑及其他傳統賦形劑與添加劑。

【0230】 若有需要，本發明之組合物可藉由使用緩慢釋放的載體，例如親水性、緩慢釋放聚合物，而以控制釋放的形式而投藥。本文中之例示性的控制釋放劑包含，但不限於羥丙基甲基纖維素(hydroxypropylmethyl cellulose)其具有約 100 cps 至 100000 cps 之黏性、或其他具生物相容性之基質。

【0231】 某些本發明之化學式 I 之巴豆酯組合物係設計為腸胃外投藥(parenteral administration)，例如，以靜脈內、靜脈內、

皮下或腹膜內，包含水性和非水性的無菌注射溶液，例如其他本發明之組合物可選擇性地包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及/或可使哺乳類個體之血液與製劑等滲透之溶質；以及水性和非水性的無菌懸浮液，其可包含懸浮劑及/或增稠劑。製劑可以單一劑量或多重劑量容器而呈現。本發明之其他組合物與製劑可包含接續在腸胃外投藥之後用於緩釋(**extended release**)的聚合物。非腸道製劑可為適用於該種投藥方式之溶液、分散液或乳化液。該製劑亦可備製為接續在腸胃外投藥之後用於緩釋的聚合物。醫藥上可接受之製劑及成分將通常地被滅菌或已被滅菌、具生物惰性(**biologically inert**)以及易於管理。該些聚合性材料係為藥物配製領域中具有通常知識者所習知的。非腸道製劑通常地包含緩衝劑及防腐劑、以及醫藥上與生理上可接受之注射液，例如水、生理食鹽水、緩衝液(**balanced salt solutions**)、葡萄糖水溶液(**aqueous dextrose**)、甘油或其類似物。臨時注射溶液(**extemporaneous injection solutions**)、乳化液及懸浮液可由先前所述之種類的無菌的粉末、顆粒及片劑所製備。較佳的單位劑量製劑係包含活性成分之每日劑量或單位、每日少劑量，如上所述，或其合適的部分。

【0232】 在更詳細的實施例中，本發明之組合物可包含封裝於微膠囊、微顆粒、或微粒體之化學式 I 之巴豆酯化合物，其係以，例如聚集技術(**coacervation techniques**)或介面聚合(**interfacial polymerization**)而製備，例如分別為羥丙基甲基纖維素或明膠微膠囊以及聚(甲基丙烯酸甲酯) (**poly(methylmethacrylate)**)微膠囊；以膠體給藥系統(**colloidal drug delivery system**) (例如脂質體、白蛋白微粒、微乳化液、奈米顆粒以及奈米膠囊)；或以粗乳化液。

【0233】 如上述所載，在本發明之組合物與方法的部分實施



例中，可使用醫藥上可接受之鹽類，例如上述化學式 I 之巴豆酯化合物及/或相關或衍生物之酸加成鹽(acid addition salt)或鹼性鹽(base salt)。醫藥上可接受之加成鹽類包含無機及有機酸加成鹽。合適的酸加成鹽係由非毒性鹽類所形成之酸所形成，例如鹽酸鹽(hydrochloride)、氫溴酸鹽(hydrobromide)、氫碘酸鹽(hydroiodide)、硫酸鹽(sulphate)、硫酸氫鹽(hydrogen sulphate)、硝酸鹽(nitrate)、磷酸鹽(phosphate)、以及磷酸氫鹽(hydrogen phosphate salt)。其他醫藥上可接受之鹽類包含，但不限於，金屬鹽，例如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽及其類似物；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽、鎂鹽及其類似物；有機胺鹽，例如三乙胺鹽(triethylamine salt)、吡啶鹽(pyridine salt)、甲基吡啶鹽(picoline salt)、乙醇胺鹽(ethanolamine salt)、三乙醇胺鹽(triethanolamine salt)、二環己基胺鹽(dicyclohexylamine salt)、N，N'-二苯基乙二胺鹽(N,N'-dibenzylethylenediamine salt)及其類似物；有機酸鹽，例如醋酸鹽(acetate)、檸檬酸鹽(citrate)、乳酸鹽(lactate)、琥珀酸鹽(succinate)、酒石酸鹽(tartrate)、馬來酸鹽(maleate)、富馬酸鹽(fumarate)、扁桃酸鹽(mandelate)、二氯乙酸鹽(dichloroacetate)、三氟乙酸鹽(trifluoroacetate)、草酸鹽(oxalate)、甲酸鹽(formate salt)；磺酸鹽(ulfonates)，例如甲磺酸鹽(methanesulfonate)、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)以及對甲苯磺酸鹽(p-toluenesulfonate)；以及胺基酸鹽，例如精氨酸鹽(arginate)、天門冬氨酸鹽(asparaginate)、穀氨酸鹽(glutamate)、酒石酸鹽(tartrate)、以及葡萄糖酸鹽(gluconate salt)。合適的鹼性鹽係由非毒性鹽類所形成之鹼所形成，例如鋁，鈣，鋰，鎂，鉀，鈉，鋅和二乙醇胺鹽(diethanolamine salt)。

【0234】 在其他詳細的實施例中，本發明之組合物及方法係使用化學式 I 之巴豆酯前驅藥物。前趨藥物係為任何共價鍵結之載體，其於體內(*in vivo*)釋放具有活性的母體藥物(parent drug)。本發明之有效的前驅藥物的範例包含以羥基烷基(hydroxyalkyl)或氨基烷基(aminoalkyl)作為取代基酯類或胺類，且其可藉由將上述之該化合物與例如琥珀酸酐(succinic anhydride)之酸酐(anhydrides)反應而製備。

【0235】 揭露於此之本發明亦將被理解為涵蓋包含使用所述化合物之體內代謝產物(給予前驅化合物後於體內產生、或直接以其代謝產物的形式而給予)的化學式 I 之巴豆酯。該些產物可由例如給予化合物之氧化反應、還原反應、水解反應、胺化反應(amidation)、酯化反應或類似反應而產生，主要是因酵素水解反應。因此，本發明包含使用由包含使化學式 I 之巴豆酯接觸哺乳類個體一段時間以產生其代謝產物之過程所產生的本發明之化合物及方法。該些產物通常地以本發明之放射線標定化合物兒辨識，將其以可偵測的劑量以腸胃外投藥方式給予至動物，例如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子或人類，透過一足夠的時間代謝以產生及從尿液、血液或其他生物檢體中分離出轉換的產物。

【0236】 於此揭露之本發明亦將被理解為涵蓋用於診斷哺乳類個體之疾病，包含，但不限於包含惡性腫瘤疾病如白血病之腫瘤疾病、中風、帕金森氏症、重症肌無力、類風濕性關節炎、腎臟疾病，前列腺肥大、以及 AIDS 或相關疾病或症狀的風險值、存在、嚴重度、治療指標或其他之診斷組合物，其包含於癌症、中風、帕金森氏症、重症肌無力、類風濕性關節炎、腎臟疾病、前列腺肥大、及/或 AIDS 之一或多種症狀的風險或存在下，使標

定的(例如，以同位素標定、螢光標定、或其他使用傳統方法之可被偵測之標定化合物標定)化學式 I 之巴豆酯化合物接觸哺乳類個體(例如，細胞、組織、器官、或個體)，且接著使用任何習知試劑之分析法及標定/偵測方法偵測所標定之化合物之存在、位置、代謝及/或鍵結狀態(例如，偵測鍵結至涉及 HIV 接收器生理/代謝、或惡性腫瘤細胞接收器生理/代謝之為標定部分)。在例示性實施例中，化學式 I 之巴豆酯化合物係以同位素標定，其具有一或多種以具有不同原子質量或質量數之原子取代之原子。能夠嵌入所揭露之化合物的同位素範例包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素，分別例如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、以及  $^{36}\text{Cl}$ 。以同位素標定之化合物接著給予至個體或其他個體，且接續地如上所述而偵測，根據傳統技術產生有用的診斷性及/或治療性整理數據。

#### 範例

**【0237】** 於下所述之實施例顯示巴豆酯及衍生化合物之新穎且有力的用途，作為 HIV 治療藥劑，其可有效地減緩 AIDS 的症狀。在例示性臨床試驗中，對於 HIV 及 AIDS 之傳統治療無反應之個體係對於 TPA 的治療有反應。TPA 治療被允許作為人道救援治療(compassionate)，且根據主治醫師表示某些病人的復原被認為能救命。以下所述之實施例另外地證實巴豆酯與衍生化合物對於腫瘤疾病之治療、作為化學保護劑、放射線保護劑、中風的治療、帕金森氏症、前列腺肥大、類風溼性關節炎、腎臟疾病、尿失禁、以及重症肌無力之治療的效用。巴豆酯並另外提供意想不到的美容效果，於減少黑眼圈的產生以及增加皮膚的年輕化方面。此些與其他的發現係更藉由下列範例而詳述與闡明。

## 範例 I

TPA 對於 S180 細胞注射之小鼠之週邊白血球(Peripheral White Blood Cells, WBC)與血紅蛋白(Hemoglobin, Hb)量的影響

【0238】 肉瘤細胞(Sarcoma 180, S18)係注射至 Kwen-Ming 小鼠中。在第 3 天時，以腹腔注射方式給予小鼠 50、100 或 200  $\mu\text{g/kg}$ /每天的 TPA 連續 7 天。在第 2 天的治療完成後，尾部採血以用於白血球與血紅蛋白的分析。治療的組別(以 50、100 或 200  $\mu\text{g/kg}$ /每天的 TPA 連續注射 7 天)的白血球量分別為  $16.1 \pm 7.4$ 、 $18.7 \pm 3.0$  以及  $20.7 \pm 3.4 \times 10^9 /\text{L}$ ；控制組的白血球量為  $13.6 \pm 1.8 \times 10^9 /\text{L}$ 。治療的組別的血紅蛋白量分別為  $136 \pm 11$ 、 $149 \pm 12$  以及  $149 \pm 10 \text{ g/L}$ ，而控制組的血紅蛋白量為  $136 \pm 15 \text{ g/L}$ 。此結果顯示以 TPA 腹腔注射將以與劑量成正比的方式增加小鼠週邊白血球量，而給予 TPA 之小鼠的血紅蛋白量相較於控制組並無明顯的影響。

## 範例 II

## 劑量範圍研究

【0239】 由於因 TPA 的施加而導致之強烈的局部刺激，TPA 係透過靜脈注射給予病人。無菌注射器之 TPA 溶液係加入 200 ml 之無菌食鹽水並均勻混合以用於靜脈注射。

【0240】 不同劑量之 TPA 的臨床投藥之毒性與副作用：

【0241】 (1) 給予 1 mg TPA/病人/週：

【0242】 1 mg TPA 溶液係與 200 ml 的無菌食鹽水混合以用於靜脈注射，其係以 16  $\mu\text{g}$ /分鐘的速度於 1 小時內完成。在給予

TPA 1 小時後，病人感到寒冷並持續 3~5 小時，接著發燒(病人的溫度達到 37.5~39.5℃，其持續 3~5 小時，，並接著回復到正常)並且大量出汗。上述症狀可藉由給予病人糖皮質激素而緩解。此劑量之 TPA 會導致少數病人流血、許多病人在短時間內難以呼吸，且在尿液中偵測到血紅蛋白。然而，此些副作用係短暫且且復原的。病人的心、肝、腎以及肺功能皆為正常。

【0243】 (2) 給予 0.5 mg TPA/病人 x 2/週：(一週兩次劑量)

【0244】 0.5 mg TPA 溶液係與 200 ml 的無菌食鹽水混合以用於靜脈注射，其係以 8 µg/分鐘的速度於 1 小時內完成。投藥之後的反應係相同於 1 mg TPA 之劑量，但較 1 mg 之劑量程度較輕。病人較易忍受較低的劑量。偶然地，在病人尿液中可偵測到血紅蛋白。不會發生呼吸困難的狀況。病人的心、肝、腎以及肺功能皆為正常。

【0245】 (3) 給予 0.25 mg TPA/病人 x 4/週：

【0246】 0.25 mg TPA 溶液係與 200 ml 的無菌食鹽水混合以用於靜脈注射，其係以 4 µg/分鐘的速度於 1 小時內完成。投藥之後，亦發生例如發寒及發燒的症狀，但較高劑量的程度為輕。在病人尿液中無偵測到血紅蛋白，且沒有病人感到呼吸困難。病人的心、肝、腎以及肺功能皆為正常。

### 範例 III

#### HIV+病人給予 TPA 治療之第一臨床試驗

【0247】 給予 12 位年齡介於 35 至 52 歲，皆於 1995 年透過輸血而感染 HIV，且以 HIV 標準治療難以治癒的有症狀的病人(5

位男性與 7 位女性)TPA 治療。每一位病人係給予溶於 200 ml 之無菌食鹽水之體重調整劑量( $75\mu\text{g}/\text{sq m}$ )的 TPA，藉由靜脈注射超過 1 小時。此劑量在治療的前 3 天係每天給予。在第 4 至 18 天每位病人接著每隔一天給予此劑量，接著為 6 個月的休息期間，於根據相同的治療方法之第二療程施行之前。

【0248】 血液檢體在第一劑量的 TPA 投藥之前、以及於治療循環之第 4 天與第 40 天採集。週邊血液中 CD3、CD4、以及 CD8 的數值係使用單株抗體(Becton Dickson Scientific Co., Franklin Lakes, NJ )以及流式細胞儀(B.D. Bioscience, San Diego, CA)而測量。

【0249】 如表一所示，CD3、CD4、以及 CD8 的數值並無一致性的變化或相關聯。

| 表一                               |              |                 |                 |                 |
|----------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 12 位 HIV 帶原者之 CD4、CD8 及 CD3 檢測結果 |              |                 |                 |                 |
| 病人編號                             | 檢測時間         | CD <sub>4</sub> | CD <sub>8</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 01-1                             | 給予 TPA 前     | 3               | 196             | 341             |
| 01-2                             | 給予 TPA 4 天後  | 3               | 180             | 299             |
| 01-3                             | 給予 TPA 42 天後 | 2               | 111             | 203             |
| 02-1                             | 給予 TPA 前     | 26              | 614             | 687             |
| 02-2                             | 給予 TPA 4 天後  | 105             | <2000           | 2616            |
| 02-3                             | 給予 TPA 42 天後 | 54              | 700             | 799             |
| 03-1                             | 給予 TPA 前     | 32              | 524             | 543             |
| 03-2                             | 給予 TPA 4 天後  | 36              | 366             | 427             |
| 03-3                             | 給予 TPA 42 天後 | 33              | 374             | 424             |
| 04-1                             | 給予 TPA 前     | 173             | 735             | 975             |
| 04-2                             | 給予 TPA 4 天後  | 123             | 770             | 941             |
| 04-3                             | 給予 TPA 42 天後 | 44              | 493             | 581             |
| 05-1                             | 給予 TPA 前     | 106             | 1556            | 1646            |
| 05-2                             | 給予 TPA 4 天後  | 119             | 1330            | 1282            |
| 05-3                             | 給予 TPA 42 天後 | 191             | 1429            | 1643            |

|      |              |     |       |      |
|------|--------------|-----|-------|------|
| 06-1 | 給予 TPA 前     | 232 | 865   | 1221 |
| 06-2 | 給予 TPA 4 天後  | 179 | 570   | 808  |
| 06-3 | 給予 TPA 42 天後 | 49  | 429   | 537  |
| 07-1 | 給予 TPA 前     | 10  | 988   | 1022 |
| 07-2 | 給予 TPA 4 天後  | 7   | 570   | 598  |
| 07-3 | 給予 TPA 42 天後 | 1   | 139   | 146  |
| 08-1 | 給予 TPA 前     | 524 | 725   | 1332 |
| 08-2 | 給予 TPA 4 天後  | 318 | 355   | 739  |
| 08-3 | 給予 TPA 42 天後 | 241 | 527   | 858  |
| 09-1 | 給予 TPA 前     | 442 | 1021  | 1479 |
| 09-2 | 給予 TPA 後     | 663 | <2000 | 2920 |
| 10-1 | 給予 TPA 前     | 407 | 328   | 778  |
| 10-2 | 給予 TPA 後     | 445 | 591   | 1077 |
| 11-1 | 給予 TPA 前     | 40  | 322   | 373  |
| 11-2 | 給予 TPA 後     | 131 | 724   | 874  |
| 12-1 | 給予 TPA 前     | 84  | 256   | 375  |
| 12-2 | 給予 TPA 後     | 78  | 268   | 362  |

【0250】 如以下表二所示，在五位具有增加的 HIV 量的病人中，其病毒量的改變並無一致性的結果，而在其他七位病人中的病毒量並無改變或降低。

| 表二                                |                 |                    |       |    |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|-------|----|
| TPA 治療前、期間以及之後之 12 位病人的血中 HIV 病毒量 |                 |                    |       |    |
| 病人編號                              | 檢測時間            | 結果<br>(copies/ml)  | LOG 值 | 註腳 |
| 01-1                              | TPA 治療 3 天前     | $3.36 \times 10^5$ | 5.526 |    |
| 01-2                              | 初始 TPA 治療 4 天後  | $1.41 \times 10^4$ | 6.151 |    |
| 01-3                              | 初始 TPA 治療 15 天後 | $2.02 \times 10^4$ | 4.306 |    |
| 01-4                              | 初始 TPA 治療 25 天後 | $2.60 \times 10^4$ | 4.416 |    |
| 02-1                              | TPA 治療 3 天前     | $9.97 \times 10^4$ | 4.999 |    |
| 02-2                              | 初始 TPA 治療 4 天後  | $7.92 \times 10^6$ | 6.899 |    |
| 02-3                              | 初始 TPA 治療 15 天後 | $6.33 \times 10^6$ | 6.801 |    |
| 02-4                              | 初始 TPA 治療 25 天後 | $8.72 \times 10^6$ | 6.941 |    |
| 03-1                              | TPA 治療 3 天前     | $3.77 \times 10^5$ | 5.577 |    |
| 03-2                              | 初始 TPA 治療 4 天後  | $8.13 \times 10^4$ | 4.910 |    |
| 03-3                              | 初始 TPA 治療 15 天後 | $6.11 \times 10^3$ | 3.786 |    |
| 03-4                              | 初始 TPA 治療 25 天後 | $8.59 \times 10^5$ | 5.934 |    |

|      |                 |                    |       |            |
|------|-----------------|--------------------|-------|------------|
| 04-1 | TPA 治療 3 天前     | $1.11 \times 10^6$ | 6.045 |            |
| 04-2 | 初始 TPA 治療 4 天後  | $1.75 \times 10^7$ | 7.243 |            |
| 04-3 | 初始 TPA 治療 15 天後 | $1.11 \times 10^6$ | 6.614 |            |
| 04-4 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $1.21 \times 10^4$ | 4.084 |            |
| 05-1 | TPA 治療 3 天前     | $2.49 \times 10^4$ | 6.637 |            |
| 05-2 | 初始 TPA 治療 4 天後  | $9.42 \times 10^5$ | 5.974 |            |
| 05-3 | 初始 TPA 治療 15 天後 | $2.34 \times 10^7$ | 7.369 |            |
| 05-4 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $5.56 \times 10^6$ | 6.745 |            |
| 06-1 | TPA 治療 3 天前     | $4.57 \times 10^5$ | 5.660 |            |
| 06-2 | 初始 TPA 治療 4 天後  | $1.44 \times 10^4$ | 4.160 |            |
| 06-3 | 初始 TPA 治療 15 天後 | $1.88 \times 10^5$ | 5.274 |            |
| 06-4 | TPA 治療 7 天後     | $2.28 \times 10^6$ | 6.357 |            |
| 07-1 | TPA 治療 3 天前     | $2.40 \times 10^5$ | 5.623 |            |
| 07-2 | 初始 TPA 治療 4 天後  | $1.51 \times 10^5$ | 5.179 |            |
| 07-3 | 初始 TPA 治療 15 天後 | $9.74 \times 10^4$ | 4.988 |            |
| 07-4 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $5.30 \times 10^3$ | 3.724 |            |
| 08-1 | TPA 治療 3 天前     | $8.02 \times 10^5$ | 5.904 |            |
| 08-2 | 初始 TPA 治療 4 天後  | $9.09 \times 10^5$ | 5.959 |            |
| 08-3 | 初始 TPA 治療 15 天後 | $5.46 \times 10^6$ | 6.737 |            |
| 08-4 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $7.77 \times 10^6$ | 6.890 |            |
| 09-1 | TPA 治療 3 天前     | 未偵測到               |       |            |
| 09-2 | TPA 治療 25 天後    | 未偵測到               |       |            |
| 10-1 | TPA 治療 3 天前     | $1.51 \times 10^4$ | 4.180 | 檢體取自第二循環療程 |
| 10-2 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $2.79 \times 10^4$ | 4.446 |            |
| 11-1 | TPA 治療 3 天前     | $1.59 \times 10^5$ | 5.201 | 檢體取自第二循環療程 |
| 11-2 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $1.25 \times 10^5$ | 5.096 |            |
| 12-1 | TPA 治療 3 天前     | $1.32 \times 10^4$ | 4.122 | 檢體取自第二循環療程 |
| 12-2 | 初始 TPA 治療 25 天後 | $6.27 \times 10^3$ | 3.798 |            |

【0251】 儘管病毒量與 CD3、CD4、以及 CD8 的數值缺乏關聯性，11 位病人在治療後顯現明顯的改善。8 位病人的症狀消失且其中 5 位症狀緩解長達 6 至 12 個月。3 位病人具有症狀的減緩。

#### 範例 IV

HIV+病人給予 TPA 治療之第二臨床試驗

【0252】 給予 9 位在範例 III 之病人 TPA 的第二療程。在這 9 位病人中，其中 7 位在第二療程的初期並無症狀。具有症狀且



先前未給予 TPA 之治療的第 10 位病人(病人編號 2a)亦加入試驗中。每一位病人係給予溶於 200 ml 之無菌食鹽水之體重調整劑量 (75  $\mu\text{g/sq m}$ ) 的 TPA，藉由靜脈注射超過 1 小時。此劑量係連續 10 天每天一次給予至每一位病人，並接續著 10 天的休息期間，以上述療程為一循環，進行三個循環，且總共 30 份劑量的 TPA。病人編號 5a、6a、以及 8a 在開始 TPA 治療前停止使用抗 AIDS 藥物且在三個循環後一個月又開始服用該藥物。病人編號 1~4a、7a、以及 9a~10a 在整個治療期間持續服用抗 AIDS 藥物。

【0253】 血液檢體在開始治療之前 3 天、第一次 10 天循環 TPA 投藥完成後、以及在最後一次 TPA 投藥後採集，且測量 CD3、CD4、CD8、白血球、紅血球、血紅素以及血小板的數值。

【0254】 如表三所示，在第一及第三次 TPA 投藥之後，所有病人的 CD3 數值皆增加，且在三次循環後達到最高數值，除了兩位病人(5a & 10a)例外。CD8 與 CD4 有增加的趨勢。此些結果顯示 TPA 治療對於免疫系統有強化的作用。具有變化性的結果係於 HIV 數值中獲得(表四)。某些病人之 HIV 的量測係低於該些方法的偵測極限(低於 200)，而有些是增加。白血球量、紅血球量、血紅素、及血小板的量測為正常的變化(表五)。

| 表三                        |                |     |      |      |
|---------------------------|----------------|-----|------|------|
| 10位HIV帶原者之CD4、CD8及CD3檢測結果 |                |     |      |      |
| 病人編號                      | 檢測時間           | CD4 | CD8  | CD3  |
| 01-1                      | TPA治療前         | 5   | 576  | 1071 |
| 01-2                      | 第一次10天循環TPA投藥後 | 7   | 907  | 1323 |
| 01-3                      | 第三次10天循環TPA投藥後 | 19  | 1129 | 2037 |
| 02a-1                     | TPA治療前         | 26  | 307  | 339  |
| 02a-2                     | 第一次10天循環TPA投藥後 | 76  | 335  | 476  |
| 02a-3                     | 第三次10天循環TPA投藥後 | 137 | 543  | 625  |

|       |                |      |       |      |
|-------|----------------|------|-------|------|
| 03a-1 | TPA治療前         | 295  | 571   | 870  |
| 03a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 460  | 729   | 1200 |
| 03a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 1002 | 980   | 2033 |
| 04a-1 | TPA治療前         | 152  | 672   | 896  |
| 04a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 189  | 584   | 823  |
| 04a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 205  | 916   | 1193 |
| 05a-1 | TPA治療前         | 92   | 1097  | 1175 |
| 05a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 91   | 1507  | 1598 |
| 05a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 94   | 1127  | 1257 |
| 06a-1 | TPA治療前         | 230  | 378   | 669  |
| 06a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 285  | 429   | 758  |
| 06a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 276  | 466   | 938  |
| 07a-1 | TPA治療前         | 567  | 1736  | 2258 |
| 07a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 729  | >2000 | 3148 |
| 07a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 786  | >2000 | 3347 |
| 08a-1 | TPA治療前         | 361  | 569   | 1023 |
| 08a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 519  | 547   | 1143 |
| 08a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 495  | 733   | 1295 |
| 09a-1 | TPA治療前         | 101  | 533   | 672  |
| 09a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 136  | 574   | 712  |
| 09a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 100  | 1221  | 1317 |
| 10a-1 | TPA治療前         | 49   | 178   | 240  |
| 10a-2 | 第一次10天循環TPA投藥後 | 74   | 261   | 333  |
| 10a-3 | 第三次10天循環TPA投藥後 | 63   | 208   | 308  |

表四

三次 10 天 TPA 治療前、期間以及之後之 10 位病人的血中 HIV 病毒量

| 病人編號  | 檢測時間        | 結果<br>(copies/ml)  | LOG 值 |
|-------|-------------|--------------------|-------|
| 01-1  | TPA治療前三天    | $4.57 \times 10^6$ | 6.660 |
| 01-2  | 第一次循環TPA投藥後 | $2.99 \times 10^5$ | 5.475 |
| 01-3  | 第三次循環TPA投藥後 | $9.41 \times 10^5$ | 5.973 |
| 02a-1 | TPA治療前三天    | $2.71 \times 10^5$ | 5.433 |
| 02a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | $3.09 \times 10^5$ | 5.490 |
| 02a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $9.24 \times 10^5$ | 5.966 |
| 03a-1 | TPA治療前三天    | 未偵測到               | -     |
| 03a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | 低於 500             | 2.371 |

|       |             |                    |       |
|-------|-------------|--------------------|-------|
| 03a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $9.55 \times 10^3$ | 3.980 |
| 04a-1 | TPA治療前三天    | 低於 500             | 2.312 |
| 04a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 04a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $2.38 \times 10^3$ | 3.376 |
| 05a-1 | TPA治療前三天    | 未偵測到               | -     |
| 05a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 05a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 06a-1 | TPA治療前三天    | 未偵測到               | -     |
| 06a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 06a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 07a-1 | TPA治療前三天    | 未偵測到               | -     |
| 07a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 07a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | 未偵測到               | -     |
| 08a-1 | TPA治療前三天    | $1.13 \times 10^4$ | 4.054 |
| 08a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | $6.68 \times 10^4$ | 4.825 |
| 08a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $6.20 \times 10^4$ | 4.792 |
| 09a-1 | TPA治療前三天    | $1.38 \times 10^5$ | 5.139 |
| 09a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | $1.65 \times 10^5$ | 5.217 |
| 09a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $2.35 \times 10^5$ | 5.371 |
| 10a-1 | TPA治療前三天    | $7.20 \times 10^5$ | 5.857 |
| 10a-2 | 第一次循環TPA投藥後 | $2.82 \times 10^5$ | 5.450 |
| 10a-3 | 第三次循環TPA投藥後 | $1.86 \times 10^5$ | 5.270 |

表五

三次10天TPA治療前以及之後之10位病人的週邊血液檢測

| 病人編號  | 檢測時間         | WBC<br>( $\times 10^9/L$ ) | RBC<br>( $\times 10^{12}/L$ ) | HGB<br>(g/L) | PLt<br>( $\times 10^9/L$ ) |
|-------|--------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|----------------------------|
| 01-1  | TPA治療前       | 2.3                        | 2.55                          | 92           | 199                        |
| 01-2  | 第一次10天TPA投藥後 | 4.4                        | 2.61                          | 99           | 325                        |
| 01-3  | 第三次10天TPA投藥後 | 6.1                        | 2.91                          | 102          | 182                        |
| 02a-1 | TPA治療前       | 5.7                        | 2.44                          | 114          | 227                        |
| 02a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 3.7                        | 2.14                          | 88           | 238                        |
| 02a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 11.1                       | 2.52                          | 100          | 124                        |
| 03a-1 | TPA治療前       | 7.8                        | 4.04                          | 147          | 309                        |
| 03a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 9.8                        | 3.83                          | 1.38         | 338                        |
| 03a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 13.6                       | 4.54                          | 140          | 549                        |
| 04a-1 | TPA治療前       | 3.9                        | 3.34                          | 127          | 232                        |
| 04a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 3.6                        | 2.92                          | 107          | 306                        |

|       |              |      |      |      |     |
|-------|--------------|------|------|------|-----|
| 04a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 9.2  | 2.85 | 105  | 105 |
| 05a-1 | TPA治療前       | 5.1  | 3.54 | 146  | 243 |
| 05a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 5.7  | 3.46 | 1.35 | 315 |
| 05a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 10.1 | 3.61 | 144  | 130 |
| 06a-1 | TPA治療前       | 5.0  | 4.21 | 171  | 198 |
| 06a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 4.2  | 3.48 | 142  | 256 |
| 06a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 6.5  | 3.66 | 154  | 169 |
| 07a-1 | TPA治療前       | 6.6  | 3.62 | 102  | 306 |
| 07a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 6.0  | 3.76 | 143  | 258 |
| 07a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 6.0  | 3.92 | 123  | 293 |
| 08a-1 | TPA治療前       | 3.1  | 4.03 | 125  | 116 |
| 08a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 4.3  | 3.86 | 128  | 221 |
| 08a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 6.8  | 4.19 | 128  | 138 |
| 09a-1 | TPA治療前       | 3.5  | 1.43 | 41   | 114 |
| 09a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 2.6  | 1.99 | 57   | 214 |
| 09a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 4.0  | 2.33 | 67   | 170 |
| 10a-1 | TPA治療前       | 2.6  | 2.65 | 78   | 297 |
| 10a-2 | 第一次10天TPA投藥後 | 2.9  | 2.58 | 92   | 187 |
| 10a-3 | 第三次10天TPA投藥後 | 7.0  | 4.31 | 130  | 138 |

【0255】 在第一療程中已使用 TPA 治療之 9 位病人中，僅有其中一位(標號 9a)在第二療程之前呈現某些 AIDS 症狀。在第二療程之三次 TPA 循環治療之後，該位病人與另一位未接受 TPA 治療的病人(標號 2a)表現 AIDS 症狀消失的狀況，且兩者皆充分的復原並回復正常的日常生活。其他 8 位病人在開始試驗時並無 AIDS 的症狀，且於試驗結束亦無症狀產生。所有的病人仍持續觀察中。抗 AIDS 藥物治療仍持續未間斷。

【0256】 於表 4 可看出，在所有病患中 CD3、CD4 及 CD8 水平皆增加，其中 CD3 水平之增加最為驚人及一致。HIV 之病毒載量有變動。在三個病患中無法偵測(<200)；而不知為何在其他六個病患中增加以及在一個病患中減少。

## 範例 V

## HIV+病人給予 TPA 治療之第三臨床試驗

【0257】 給予 6 位年齡介於 37 歲至 52 歲、2 位男性及 4 位女性的病人(病人編號 13~18) TPA 治療。此些病人的其中 4 位先前已接受兩種先前臨床試驗之 TPA 結合抗 HIV 藥物的治療。其中 2 位病人並未接受過 TPA 治療，但已接受過抗 HIV 藥物治療。所有的治療係於第三臨床試驗開始前三天停止直到 TPA 治療完成後 60 天。回復的標準 HIV 治療係因當地衛生機關所要求。

【0258】 試驗中的每一位病人每天以靜脈注射進入溶於 200 ml 之無菌食鹽水中的 150 $\mu$ g 的 TPA 於 1.5 至 2 小時的時間，共進行 60 天以投予 9.0 mg 的總劑量。在 60 天的 TPA 治療完成後，此些病人在接下來的 60 天並無接受治療，且持續觀察。

【0259】 週邊血液中的 CD3、CD4、CD8 值在開始治療前、以及治療 30 及 60 天時已使用流式細胞儀與由 B.D. Bioscience, San Diego, CA 所獲得之合適的抗體而被定量。病毒量係使用 Kuang Ann men Hospital, Beijing, China.之傳統方法所測量。病人的紅血球、白血球、血小板、以及血紅素值亦被量測。

【0260】 如表六所示，儘管停止傳統反轉錄病毒治療，6 位病人在試驗開始時的病毒量低或難以偵測，且於整個臨床試驗期間亦維持為低。此外，在停止反轉錄病毒治療後的 6 至 15 天，病毒值並不像先前所述之血漿病毒值低於 50 HIV copies/ml 的病人般回升。(Harrigan et al., AIDS 13, F59-F62 (1999))。CD3、CD4、CD8 值為改變的且不確定的。

表六  
第三試驗

6位HIV帶原者之CD4、CD8及CD3及HIV病毒量檢測結果

| 病人編號 | *檢測時間 | CD3  | CD4  | CD8   | **HIV(copies/ml) |
|------|-------|------|------|-------|------------------|
| 13   | 1.    | 3500 | 1135 | >2000 | 未偵測到             |
|      | 2.    | 2771 | 735  | 1938  | 0.533            |
|      | 3.    | 2689 | 721  | 1897  | 0.133            |
| 14   | 1.    | 1415 | 677  | 664   | 0.374            |
|      | 2.    | 1522 | 613  | 796   | 0.353            |
|      | 3.    | 902  | 369  | 485   | 0.038            |
| 15   | 1.    | 759  | 9    | 542   | 0.533            |
|      | 2.    | 1865 | 8    | 1408  | 1.99             |
|      | 3.    | 2099 | 11   | 1507  | 未偵測到             |
| 16   | 1.    | 1368 | 128  | 1166  | 未偵測到             |
|      | 2.    | 1477 | 105  | 1318  | 1.28             |
|      | 3.    | 1305 | 46   | 1220  | 0.012            |
| 17   | 1.    | 428  | 95   | 297   | 0.002            |
|      | 2.    | 594  | 112  | 424   | 0.152            |
|      | 3.    | 317  | 31   | 246   | 0.056            |
| 18   | 1.    | 1041 | 392  | 457   | 未偵測到             |
|      | 2.    | 703  | 229  | 343   | 0.174            |
|      | 3.    | 579  | 165  | 290   | 未偵測到             |

\*檢測時間：

1. TPA治療前

2. TPA治療30天後

3. TPA治療60天後

\*\*全部以百萬計算

【0261】 白血球(WBC)、紅血球(RBC)、血紅素(Rb)以及血小板(PLt)係於 TPA 治療前、開始 TPA 治療後 15、30、45、60 天、以及停止 TPA 治療 30 天後所量測。如表七所示，所有的數直接於正常範圍中。

【0262】 參與第三臨床試驗的病人在抗反轉錄病毒治療停止後顯示並無常見的病毒量回升現象。此些病人在觀察第 120 天以及治療期間時並無顯現 AIDS 的症狀，其感覺正常且可進行其正常的日常生活。

| 表七              |       |                        |                           |         |                        |
|-----------------|-------|------------------------|---------------------------|---------|------------------------|
| 第三試驗            |       |                        |                           |         |                        |
| 6位HIV帶原者之週邊血液檢測 |       |                        |                           |         |                        |
| 病人編號            | *檢測時間 | WBC( $\times 10^9/L$ ) | RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | Rb(g/L) | PLt( $\times 10^9/L$ ) |
| 13              | 1.    | 9                      | 3.75                      | 139     | 246                    |
|                 | 2.    | 9                      | 3.88                      | 140     | 240                    |
|                 | 3.    | 8.9                    | 4.35                      | 148     | 275                    |
|                 | 4.    | 4.6                    | 3.9                       | 125     | 304                    |
|                 | 5.    | 8.8                    | 4.55                      | 126     | 221                    |
|                 | 6.    | 7.5                    | 4.55                      | 130     | 272                    |
| 14              | 1.    | 4.2                    | 4.16                      | 111     | 188                    |
|                 | 2.    | 4.1                    | 4.03                      | 114     | 169                    |
|                 | 3.    | 5.9                    | 4.48                      | 116     | 232                    |
|                 | 4.    | 3.9                    | 4.44                      | 109     | 152                    |
|                 | 5.    | 4.4                    | 4.31                      | 96      | 227                    |
|                 | 6.    | 6.5                    | 4.4                       | 104     | 193                    |
| 15              | 1.    | 5.9                    | 3.67                      | 110     | 397                    |
|                 | 2.    | 5                      | 3.41                      | 101     | 219                    |
|                 | 3.    | 5.2                    | 3.83                      | 113     | 247                    |
|                 | 4.    | 6.2                    | 4.13                      | 110     | 262                    |
|                 | 5.    | 6.2                    | 4.04                      | 99      | 239                    |
|                 | 6.    | 8.4                    | 3.9                       | 110     | 278                    |
| 16              | 1.    | 6                      | 3.62                      | 144     | 297                    |
|                 | 2.    | 8.1                    | 3.65                      | 142     | 415                    |
|                 | 3.    | 4.3                    | 4.03                      | 145     | 345                    |
|                 | 4.    | 4.6                    | 3.86                      | 124     | 291                    |
|                 | 5.    | 5.1                    | 4.1                       | 123     | 276                    |
|                 | 6.    | 3.8                    | 4.71                      | 144     | 224                    |
| 17              | 1.    | 5.5                    | 3.06                      | 124     | 242                    |
|                 | 2.    | 6.4                    | 2.98                      | 118     | 151                    |
|                 | 3.    | 4                      | 3.2                       | 121     | 177                    |
|                 | 4.    | 3.9                    | 3.49                      | 116     | 131                    |

|    |    |     |      |     |     |
|----|----|-----|------|-----|-----|
|    | 5. | 7.7 | 3.34 | 99  | 121 |
|    | 6. | 4.8 | 3.42 | 100 | 178 |
| 18 | 1. | 7.4 | 3.91 | 156 | 240 |
|    | 2. | 8.1 | 3.69 | 141 | 208 |
|    | 3. | 4.5 | 4.32 | 154 | 228 |
|    | 4. | 4.9 | 4.14 | 131 | 149 |
|    | 5. | 3.5 | 4.56 | 136 | 222 |
|    | 6. | NA  | NA   | NA  | NA  |

\*檢測時間：

1. TPA治療前
2. TPA治療15天後
3. TPA治療30天後
4. TPA治療40天後
5. TPA治療60天後
6. 停止TPA治療30天後

#### 範例 VI

#### 案例研究

【0263】 以 TPA 治療具有初始 AIDS 症狀之病人的結果係根據範例 III、IV、以及 V 之治療方法。參與多重試驗的病人在某些情況下係以多於一個病人編號而辨認。所有的病人辨識編號係對應於表一至表七的病人編號。

【0264】 病人編號 1 及 15：H.L.Y，女性，35 歲，2003 年被診斷罹患 AIDS 且具有明確的病症並參與三種臨床試驗。在第一試驗開始時，其具有經常性的發燒、腹瀉、口腔潰爛、食慾不佳、體重減輕、左眼視力喪失(細胞融合(syncytia)的產生、以及咳嗽(肺結核)等症狀。該名病人於 2004 年開始接受抗病毒藥物，司他夫



定(stavudine, D<sub>4</sub>T)、拉米夫定(lamivudine, NVP)以及齊多夫定(zidovudine, AZT)。儘管服用抗 AIDS 藥物，該名病人的 CD4 值為 3 且無法進行任何體力工作。

【0265】 在如上述之依循範例 III 之治療方法的第一試驗期間，該名病人發生 4 次體溫上升至 38~39℃ 且持續 2~4 小時的狀況。在以 TPA 治療後，其症狀具有逐步的改善。該名病人的食慾改善，且腹瀉、口腔潰爛、以倦怠等症狀消失，但其視力仍然受到影響。該名病人增加了些許的體重且聲稱可回復家事作業。該名病人持續地接受抗病毒治療。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值與病毒量的改變並無相關聯。

【0266】 H.L.Y 參與上述範例 IV 之第二試驗。在第二試驗出其，該名病人並不具 AIDS 的症狀。在接續的 TPA 治療期間，該名病人並無產生不利的影響。在 TPA 之第一及第三循環後，該名病人的 CD3、CD4、CD8 值如同其白血球數量般上升。該名病人的 HIV 量較高，但該名病人能持續的工作並且持續的無 AIDS 症狀。

【0267】 H.L.Y 參與上述範例 V 之第三試驗。在第三試驗之初期，該名病人的眼睛仍然有問題。在第三試驗期間，該名病人在 TPA 投藥之第 3 天及第 4 天發燒至 38~38.5℃。在試驗期間或觀察期 60 天中皆無 AIDS 症狀的復發。除了視力以外，該名病人並無產生症狀、感覺正常、且得以進行正常的日常生活。該名病人在觀察期 60 天後重新開始抗病毒治療，且仍然於醫療照護中。

【0268】 病人編號 2：C.X，女性，49 歲，2004 年被診斷罹患 AIDS 且具有明確的病症，並參與第一臨床試驗。該名病人具

有輕微的口腔病變、倦怠、皮膚搔癢、發燒以及食慾不佳。該些症狀的其中一些係由於疱疹病毒(herpes virus)。該名病人已接受過 AZT、DDI 以及 NVP 治療，但藥物治療因副作用而終止。該名病人在 TPA 治療前 3 個月並無接受藥物治療。該名病人經常性的住院且無法工作。該名病人的 CD4 值在治療前為 26。

【0269】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 3 次體溫上升至 37~38°C 且持續 1~2 小時的狀況。在 TPA 治療後，該名病人的口腔病變、皮膚搔癢以及發燒等病症消失。其食慾獲得充分的改善，因而使該名病人的體重增加且獲得足夠的能量回復家事作業。在此段期間該名病人持續五個月無症狀產生且並無服用任何抗 AIDS 藥物。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值與病毒量的改變並無相關聯。

【0270】 病人編號 2a：M.S.，男性，48 歲，僅參與第二臨床試驗，且經常性的發燒、腹瀉、體重減輕、免疫系統虛弱、嚴重的憂鬱並且無法工作。

【0271】 在根據範例 IV 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 5 次體溫上升至 38.5~39°C 且持續 2~4 小時的狀況。

【0272】 在 TPA 治療的三次循環之後，已無發燒及腹瀉之問題。該名病人的 CD3、CD4、CD8 值如同其白血球數量及 HIC 病毒量般上升。該名病人的體力及精神狀況回復且可以工作。

【0273】 病人編號 3：Y.P.，男性，51 歲，2004 年被診斷罹患 AIDS 且具有明確的病症，並參與第一臨床試驗。該名病人主要症狀為腹瀉、倦怠、體重減輕、貧血、以及雙腿皮膚的紫斑；且該名病人無法工作。該名病人在 TPA 治療前 4 個月接受過

AZT、DDI 以及 NVP 治療，但由於嚴重地貧血而導致藥物治療的終止。該名病人的初始 CD4 值為 32。

【0274】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 3 次體溫上升至 38~39℃ 且持續 1~2 小時的狀況。在 TPA 治療後，其症狀明顯的改善，且該名病人得以回復重度勞力的工作，且過著正常的生活。在 TPA 治療後 5 個月內該名病人並無症狀產生，且在此期間並無服用抗病毒藥物。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值的改變並無相關聯，但有發現病毒量些微的上升。

【0275】 病人編號 4：L.W.，男性，34 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與第一臨床試驗。該名病人主要症狀為腹瀉、發燒、體重減輕、咳嗽(肺結核)、右側頸部淋巴節腫脹，且該名病人無法工作。其對於治療的初期反應不佳。3TC、DDI 以及 NVP 抗病毒治療的治療歷程並不規則，且於 TPA 治療時停止。該名病人的初始 CD4 值為 173。

【0276】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 5 次體溫上升至 38~39℃ 且持續 0.5~1 小時的狀況。在 TPA 治療後，以抗腹瀉藥物成功的治療偶發性的腹瀉。改善的食慾至體重以及能量的增加，使該名病人得以回復規律的工作。淋巴結回復至正常大小。該名病人持續以抗病毒藥物治療。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值與病毒量的改變並無相關聯。

【0277】 病人編號 5 以及 3a：H.S.，女性，37 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與第一及第二臨床試

驗。在第一試驗開始時，該名病人主要症狀為皮膚搔癢、掉髮、口腔感染、體重減輕及倦怠。該名病人已接受 D<sub>4</sub>T、DDI 以及 NVP 抗病毒治療，但因腎功能的喪失而停止。該名病人的初始 CD4 值為 106，且可進行規律的勞動工作。

【0278】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 5 次體溫上升至 37.5~38℃ 且持續 0.5~1 小時的狀況。在 TPA 治療後，並無症狀改善的現象發生。回復抗病毒藥物的治療後並無先前之副作用的產生，且在一個月後其症狀有或獲得改善。持續治療且該名病人已回復工作。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值或 HIV 病毒量的改變並無相關聯。

【0279】 在第二試驗期間，該名病人並無 AIDS 的症狀產生，且亦在如範例 IV 所述之治療期間並無不良的影響。在第二試驗後，該名病人的 CD3、CD4、CD8 值如同其白血球質與血小板值上升。該名病人的 HIV 病毒量在初始時未偵測到，但在三次循環治療後增加。該名病人目前可正常工作。

【0280】 病人編號 6、4a 以及 17：H.S.C，男性，36 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與三種臨床試驗。在第一試驗開始時，該名病人具有暈眩、頭痛、食慾不佳、以及上呼吸道感染的亦感受性增加，但該名病人可規律的進行勞動通作。該名病人接受過 AZT、DDT、以及 NVP 之抗病毒治療，但因不良反應而終止。該名病人的初始 CD4 值為 232。

【0281】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人並無體溫增加現象或其他任何副作用。在 TPA 治療後，該名病人的症狀並未改變且發生與 TPA 治療不相關的血小板降低現

象。該名病人持續以抗病毒藥物治療並且得以如同以往工作。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值或病毒量的改變並無相關聯。

【0282】 在第二試驗期間，該名病人並無症狀且其免疫系統得以正常的運作。在根據範例 IV 之第二試驗期間，該名病人亦對於 TPA 治療無任何副作用。該名病人的 CD3、CD4、CD8 值如同其白血球質上升。初始之病毒量戲無法偵測，但在三次循環治療後增加。然而，該名病人並無任何 AIDS 的症狀且可回復工作。

【0283】 在第三試驗的初期，該名病人並無症狀。在根據範例 V 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人在第 32 天因為漏針而產生局部的刺激，但在三天內回復治療。該名病人仍然沒有症狀，感覺正常，且得以從事重勞力工作。該名病人在完成 60 天觀察期後開始抗病毒治療且持續於醫療照護中。

【0284】 病人編號 7、5a 以及 16：H.C.L，男性，49 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與三種臨床試驗。在第一試驗開始時，該名病人之主要症狀為體重減輕、皮膚搔癢、倦怠、食慾不佳以及咳嗽(肺結核)，但該名病人得以從事低勞力工作。該名病人同時接受 D<sub>4</sub>T、DDT、以及 NVP 以及抗肺結核藥物治療。該名病人之初始 CD4 值為 10。

【0285】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 2 次體溫上升至 38℃ 並伴隨些微的暈眩與頭痛的狀況。在治療後，該名病人之症狀仍然未改善且一個月後又回復抗病毒治療。而後，該名病人的咳嗽、食慾及能量值獲得改善，且可以工作。該名病人同時進行抗病毒與抗肺結核藥物治療。該名病人

在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值或病毒量的改變並無相關聯。

【0286】 在第二臨床試驗期間，該名病人並無 AIDS 的症狀，且其免疫系統係呈現正常地運作。該名病人在第二臨床試驗的 TPA 治療期間並無不良反應。治療後，該名病人的 CD4 值未改變，但其 CD3 與 CD8 值隨著白血球量而增加。該名病人的病毒量無法偵測。該名病人亦無任何 AIDS 症狀且回復工作。

【0287】 在第三臨床試驗開始時，該名病人並無表現 AIDS 的症狀。在根據範例 V 之治療方法的治療中，該名病人發燒過一次。其仍然無症狀，感覺正常，且可從事粗重工作。該名病人在完成 60 天觀察期後重新開始抗病毒治療且持續於醫療照護中。

【0288】 病人編號 8、6a 以及 18：Y.X.O，女性，36 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性，並參與三種臨床試驗。在第一試驗開始時，該名病人之主要症狀上呼吸道感染的亦感受性增加。該名病人接受 AZT、DDI 以及 NVP 之治療。在開始試驗時，該名病人之 CD4 值為 524，且可從事規律的勞動工作。

【0289】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 1 次體溫上升至 38.5℃ 且持續 4 小時的狀況。在治療後，其感冒的頻率降低且並沒有其他症狀。該名病人持續接受抗病毒藥物且可以工作。該名病人在症狀的改善與其 CD3、CD4、CD8 值或病毒量的改變並無相關聯。

【0290】 在第二臨床試驗期間，該名病人並無 AIDS 的症狀，且其免疫系統係呈現正常地運作。在第二試驗期間，根據範例 IV，該名病人的體溫又上升至 38.5℃ 且持續 2 小時。在治療後，

其 CD3 與 CD8 值增加而其 CD4 值與白血球值仍然未改變。該名病人之病毒量無法偵測。該名病人表現正常且可從事需要大量體力的工作。

【0291】 該名病人在第三臨床試驗期間並無症狀產生。根據範例 V 之治療唯一的副作用於在治療第 2 天時發燒至 38~39°C 且持續 2 小時、以及在兩天內解決之第 36 天時所發生的漏針而導致的皮膚刺激。該名病人仍然無症狀產生，感覺正常，且可從事粗重的工作。該名病人在完成 60 天觀察期後開始抗病毒治療且持續於醫療照護中。

【0292】 病人編號 9 以及 7a：C.T.F，男性，44 歲，2004 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與前面兩種臨床試驗。該名病人的在第一試驗的初期之症狀包含反覆的腹瀉、頭痛、食慾不振、體重減輕與倦怠。其在 AZT、DDI 以及 NVP 治療中呈現陽性反應且血液中的 HIV 量接近最低限制值。儘管呈現陽性反應，該名病人的症狀仍然持續，且由於持續腹瀉 20 天而住院。該名病人非常沮喪且無法進行任何工作。

【0293】 在根據範例 III 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人發生 6 次體溫上升至 37.5°C 且持續 2~4 小時的狀況。在給予 TPA 期間發生因漏針所導致之嚴重的皮膚刺激，但已妥善的治療。在 8 次 TPA 治療後，持續微弱的暈眩與頭痛，但腹瀉的機率已開始下降且其食慾改善。一週後，該名病人的腹瀉完全的痊癒且具有正常的食慾。該名病人得以回復工作且接受抗病毒治療。其 CD3、CD4 以及 CD8 呈現上升的趨勢，而 HIV 病毒量無法偵測。

【0294】 在第二試驗期間，該名病人並無 AIDS 的症狀，且其免疫系統呈現正常的運作。在根據範例 IV 之治療方法的 TPA 治療期間，該名病人並無不良反應。在治療後，其 CD3、CD4 以及 CD8 值增加，而其白血球值仍然未改變。該名病人之 HIV 量仍然無法偵測。該名病人得以從事吃力的工作。

【0295】 病人編號 10 以及 8a：W.F.W，女性，47 歲，2003 年被診斷為 HIV 陽性且具有明確的病症，並參與前面兩種臨床試驗。該名病人在第一試驗初期之症狀包含低體溫、腹瀉、低血小板數、咳血、排血便、暈眩、頭痛、食慾不振、體重減輕、倦怠伴隨輕微的皮膚搔癢以及深度的憂鬱。該名病人因血便而住院兩個月。該名病人非常憂鬱且無法工作。其對於 AZT、DDI 以及 NVP 治療無陽性的反應且其症狀並未受到控制。

【0296】 在根據範例 III 之 TPA 的第一次治療期間，該名病人發生體溫上升至 38.5℃ 且持續 4 小時的狀況。在 TPA 治療後，其暈眩、頭痛以及腹瀉的情況逐漸減輕。終於，該名病人的食慾使其體重上升且改善其體力。其血小板值上升至 30000~110000/ $\mu$ L，且皮膚搔癢及腹瀉也減輕。該名病人得以重新去工作且接受抗病毒藥物治療。該名病人會偶發性的發燒及腹瀉，然而係可以藥物控制。

【0297】 在 TPA 之第二試驗治療中該名病人持續輕微的頭痛與暈眩 6 個月。在以 TPA 治療之第二試驗中，該名病人發生 5 次體溫上升至 37.5~38℃ 且持續 2~4 小時的狀況。在第 13 次注射 TPA 後的 20 小時，該名病人的體溫到達 40.5℃ 且持續數小時。可推論體溫的上升與 TPA 治療不相關。



【0298】 在 TPA 之第二次治療後，該名病人的症狀消失，其食慾改善，且體重增加，得以恢復體力並回復工作與正常生活。該名病人在第二次 TPA 治療後一年內無症狀產生且前六個月有幾次感冒。其 CD3、CD4 以及 CD8 值與 HIV 病毒量有增加的趨勢。

【0299】 在根據範例 IV 之治療方法之第二鄰床試驗期間，該名病人持續無 AIDS 的症狀且其免疫系統呈現正常地運作。在治療期間該名病人並無副作用。在治療後，其 CD3、CD4 以及 CD8 值隨著白血球數量而增加。其 HIV 病毒量亦增加。由於這些試驗，該名病人變的健康且得以從事勞力工作。

【0300】 病人編號 11 以及 9a：C.T.L，女性，40 歲，2003 年被診斷為罹患 AIDS 且具有明確的病症，並參與前面兩種臨床試驗。在第一試驗之初期，該名病人有反覆的腹瀉、低體溫、口瘡、嚴重的皮膚搔癢、搔癢、臉部與嘴唇有紫色斑點、暈眩、頭痛、食慾不振、以及倦怠與憂鬱。其對於 AZT、3TC 以及 NVP 治療的反應不佳。該名病人的症狀並不受控制且無法工作。其初始的 CD4 量為 40。

【0301】 在 TPA 的第一次治療期間，該名病人發生 4 次體溫上升至 38~39°C 且持續 2~4 小時的狀況。其發生 2 次各持續 20~30 分鐘的呼吸短促。

【0302】 在 TPA 之第 6 次投藥之後，該名病人的皮膚搔癢開始消失且直到 TPA 治療結束，暈眩、頭痛、發燒、以及皮膚癢改善且逐漸的消失。該名病人的食慾、生理狀態以及憂鬱症明顯的改善使她能回復工作。

【0303】 該名病人由於輕微的皮膚搔癢、腹瀉、暈眩等、症狀的復發而進行第二次 TPA 治療 18 個月。在第二次治療中，該名病人發生 3 次體溫上升至  $37.5\sim 38^{\circ}\text{C}$  且持續 2~4 小時的狀況。並無其他的不良反應。在以 TPA 治療後，該名病人的症狀完全地消失且其體力狀況充分地改善以使其可回復工作。該名病人在一年內未發生症狀復發且不易感冒。其 CD3、CD4 以及 CD8 值有上升的趨勢，然其 HIV 值並未改變。

【0304】 在根據範例 IV 之第二臨床試驗期間，該名病人表現 AIDS 的症狀，包含頭痛、暈眩、食慾不振以及免疫系統虛弱。該名病人在治療期間並無不良反應。在治療後，其 CD3 與 CD8 值上升而 CD4 值並未改變。其 HIV 值急劇地增加但其他變化並未發現。該名病人之精神與生理狀況獲得改善且可從事劇烈的勞力工作。

【0305】 病人編號 12 以及 10a：C.C.L，女性，39 歲，2003 年被診斷為罹患 AIDS 且具有明確的病症，並參與前面兩種臨床試驗。該名病人在第一試驗之初期具有反覆的低體溫、皮膚搔癢、暈眩、頭痛、食慾不振、口瘡、倦怠以及深度憂鬱。該名病人對於 AZT、3TC 以及 NVP 治療的反應不佳且無法工作。其初始 CD4 值為 84。

【0306】 該名病人在 2005 年三月至 2006 年三月期間接受 TPA 治療 2 次。在第一次 TPA 治療期間，該名病人發生 8 次體溫上升至  $38\sim 38.5^{\circ}\text{C}$  且持續 2~4 小時的狀況。該名病人發生 1 次持續 15 分鐘的呼吸短促以及由於漏針所造成之皮膚刺激。

【0307】 在經過 7 次注射後，該名病人的口瘡消失。在所有

的注射完成後，所有的症狀消失且其生理狀況充分的改善以使其可回復工作。

【0308】 經過 6 個月後，此病人由於輕微的腹瀉與暈眩復發而重新接受 TPA 治療。該名病人發生 6 次體溫上升至 37.5~38℃ 且持續 2~6 小時的狀況。開始第 8 次注射時，劑量增加至約 150 µg 至 250 µg 之 TPA。無不良反應產生。在完成 TPA 治療後，所有的症狀皆消失。其生理狀況回復正常且會去工作並過著正常的生獲。接下來一年並無症狀發生且甚少感冒。該名病人之 CD3、CD4 或 CD8 值並無改變，但 HIV 量增加。

【0309】 在第二臨床試驗期間，該名病人並無 AIDS 的症狀，因其並無虛弱的免疫系統。該名病人接受根據範例 IV 之治療方法的治療且並無不良反應。在治療後，其 CD3、CD4 或 CD8 值略微增加，白血球、紅血球與血紅素適度的增加，而血小板下降。HIV 量細有所減少。該名病人由於治療而變得健康且能夠從事吃力的工作。

【0310】 病人編號 13：L.F.L，女性，53 歲，2004 年被診斷為罹患 AIDS，並僅參與第三臨床試驗。該名病人有食慾不佳及體重減輕等輕微的症狀。長期的抗病毒藥物係有效的且啓始病毒量降低至偵測值以下，且 CD3、CD4 或 CD8 值上升。該名病人在 TPA 治療前並無症狀且對於投藥並無副作用。該名病人仍然無症狀，感覺正常，且可進行正常的日常生活。該名病人在完成 60 天觀察期後重新進行抗病毒藥物治療。

【0311】 病人編號 14：K.S.M，女性，45 歲，2004 年被診斷為罹患 AIDS，並僅參與第三臨床試驗。該名病人有食慾不佳及

經常性感冒等輕微且持續的症狀。該名病人已接受過抗病毒藥物治療，但由於嚴重的肝毒性而終止。該名病人在 TPA 治療前並無症狀且僅出現在第 43 天因漏針所造成之刺激導致副作用，其以被輕易地治療。在整個治療期間與觀察期間並無 AIDS 症狀發生。該名病人感覺正常且得以進行其日常生活活動。該名病人在完成 60 天觀察期後停止試驗，且並無重新開始抗病毒治療。

#### 範例 VII

##### TPA 對於復發性/難以治癒之惡性腫瘤之治療

【0312】 病理判斷為復發性/難以治癒之血液惡性疾病/骨髓疾病的病人係被給予 TPA (Xichuan Pharmaceuticals, Nan Yang, Henan, China)結合地塞米松以及三水楊酸膽鹼鎂而治療。用於確認在急性髓細胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)之治療中 TPA 的療效之以下所在的比較性方法將應用以確認 TPA 用於治療其他腫瘤症狀及惡性腫瘤。使用本發明之方法與組合物得以治療之其它腫瘤症狀及惡性腫瘤疾病包含各種形式之癌症，包含血液及骨頭之惡性腫瘤及各種類型之實體癌。在其他於此之特定方法中，成功的治療方法及/緩解方法將用於使用任何習知癌症偵測及評估方法所偵測之不同標的的腫瘤與惡性狀況，例如藉由偵測實體癌的尺寸縮小、病理切片研究以評估腫瘤的生長、階段、轉移潛力、組織癌症標記的存在或表現值等。

【0313】 AML 為一種通常需緊急且強力治療的惡性疾病。診斷為 AML 的病人平均年齡為 64~68 歲，且以標準化學治療方法治療超過 60 歲罹患 AML 之病人的存活率低於 20%。另外，在先罹患血液疾病後發展為 AML 之病人、或在白血病之化療/放射線

治療前發展為 AML 之病人具有不良的預後，此疾病係與特定不良的細胞遺傳性與臨床特徵相關。因此，大部分診斷具有 AML 之病人具有非常不好的癒後之病人及/或疾病相關特徵。對於具有復發性疾病之病人來說，並無已證實具有治癒能力之標準非移植治療。對於這些病人來說，AML 為一種絕症。對於 AML 之治療的新方法係需要。

【0314】 應用本發明之方法及組合物，TPA 係發展為治療 AML 之治療劑，由於 TPA 的在調控細胞內訊息傳遞路徑的新穎腳色，其可降低細胞株之分化及/或細胞凋亡，且臨床資料顯示 TPA 在治療腫瘤與惡性疾病，包含骨髓惡性腫瘤 (myeloid malignancies) 之有效性。

【0315】 TPA 的臨床評價已被證實其在至少一 AML 案例中可具有直接的細胞毒性治療效果，期係藉由細胞存活率與細胞凋亡分析而量測。在藉由西方點墨法所分析的初代培養中，TPA 在 1 小時的培養中強力地誘導 ERK 磷酸化作用。在 24 小時之 *in vivo* exposure 後，TPA 在初代 AML 細胞的細胞毒性係與磷酸化-ERK 促生存訊號(phospho-ERK pro-survival signal)相關。此發現係認同其他認為 MEK 抑制劑，例如 PD98059、U0126 以及 PD 184352，藥理干擾 ERK 訊息後初代 AML 存活的降低之研究。在本研究中，ERK 訊息的喪失與 ERK 磷酸酶的誘發相關。

【0316】 除了蛋白質激酶 C 與 ERK 的活化，TPA 為 NF- $\kappa$ B 習知的誘發劑，其係為一種促存活轉錄因子，常於 AML 母細胞或白血病幹細胞中活化。本實驗室近期研究已證實，以地塞米松+三水楊酸膽鹼鎂(CMT) *in vivo* 處理 AML 細胞 48 小時後，NF- $\kappa$ B 會被抑制。此外，我們亦顯示地塞米松可誘使 MKP-1 ERK 磷酸

酶表現且強化 TPA 對於初代 AML 檢體的細胞毒性。在本文中，我們在以下例示性實施例中選擇使用地塞米松與 CMT 作為輔助藥物，在 TPA 處理前 24 小時與後 24 小時使用。此些藥物係耐受性良好且預計用於降低治療之發炎不良反應且藉由增加強化 ERK 磷酸酶表現與抑制 NF- $\kappa$ B 而強化 TPA 的細胞毒性。此外，地塞米松與 CMT 將用以作為輔助藥劑係因為其具有抗發炎性，可改善不良反應，且可藉由抑制 NF- $\kappa$ B 的持續表現所造成之抗細胞凋亡效果、以及誘使降低訊息傳遞活性的磷酸酶活化而強化抗白血病的功效。

【0317】 初期之 TPA 第一期試驗招集 35 位病人(23 位罹患復發性/難以治癒性的 AML、2 位罹患其他骨髓惡性疾病(慢性髓性白血病急變、過度急變之骨髓增生症候群)、3 位罹患何杰金氏病(Hodgkin's disease)、3 位罹患非何杰金氏病淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)以及 4 位罹患實質腫瘤)。主體的病人罹患復發性/難以治癒性的 AML。臨床結果包含一位 AML 病人接受 8 次 TPA 注射，其具有大於 5 個月的穩定病程。在第二位 AML 病人中，在接受 TPA 投藥後，循環病變的數量顯著的(5 倍)下降。白血病細胞的下降持續 4 週，而病人最終死於黴菌感染。最後，在接受 TPA 投藥後，接受高劑量的化學治療與自體幹細胞救援的罹患復發性極難以治癒之何杰金氏病的病人之胸壁腫塊(chest wall mass)有部分的緩解。TPA 的劑量已被提升，在以 0.188 mg/m<sup>2</sup> d1-5, 8-12 之劑量的 TPA 治療的病人中表現第 III 期非血液性劑量限制毒性(grade III non-hematologic dose limiting toxicities, DLT)，發展出 TPA 之最大容忍劑量為 0.125mg/m<sup>2</sup>/d 於 d1-5 及 8-12 之單一藥劑。

【0318】 在 AML 及其他惡性血液疾病之案例中，給予病人 1

mg/週之 TPA 初始劑量 3 週(第 1、8、15 天)，以脈搏血氧儀(pulse oximetry)連續/間歇性的管控 6 小時。在開始 TPA 治療前的 24 小時，連續地給予病人 10 mg 之地塞米松/每 6 小時以及 1500 mg 之三水楊酸膽鹼鎂 (CMT)/每 8 小時直到 TPA 投藥後 24 小時為止。在初始劑量的 TPA 投藥後，在病人被重新評估之後，其可有 2 週的休息時間。具有疾病反應或因初始劑量的 TPA 而獲得穩定的病人將根據以下治療方法而給予 28 天之 6 個循環的治療。

【0319】 在 2 週的休息時間後，在 TPA 投藥之前的 30 分鐘先給予病人 650 mg 的 Tylenol 以及 25~50mg 的 Benadry (根據病人的體型與年紀)。接著透過中心靜脈導管給予 TPA 之靜脈注射，一週 5 天，連續 2 週，並接續 2 週的休息時間。TPA 係以 1 mg 之劑量溶於正常的食鹽水中 1 小時。在 TPA 治療前的 24 小時，連續地給予病人 10 mg 之地塞米松/每 6 小時以及 1500 mg 之三水楊酸膽鹼鎂 (CMT)/每 8 小時直到 TPA 投藥後 24 小時為止。

【0320】 TPA 於血液中的含量係於注射前及後量測，使用量測有機溶劑萃取分化活性之生化試劑。1ml 之血液係與 5 ml 之乙酸乙酯萃取兩次，將萃取的殘餘物以 50  $\mu$ l 之乙醇重新溶解病等分入 HL60 細胞。48 小時候，量測貼附的細胞。

【0321】 TPA 注射前與後所採集的血樣檢體亦進行白血球、血小板、嗜中性白血球值的偵測。檢體另外分析骨髓母細胞與 Auer 氏小體的存在。此些及持續的實驗將更加闡明 TPA 對於細胞毒性的治療效果與其他效果，TPA 能抵抗 AML 中的腫瘤細胞及其他腫瘤與惡性狀況。

## 範例 VIII

### ERK 活性之調節的測量

【0322】 量測罹患白血病之病人之循環的惡性細胞、以及罹患白血病/實質癌之病人的週邊血液單核細胞的磷酸化 ERK 量。血液檢體係採集自在以根據範例 VII 之治療方法的 TPA 投藥治療前與之後。

【0323】 在具有 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 之白血球量的白血病病人中，以流式細胞儀，使用細胞表面抗原特異性以及磷酸化 ERK 特異性抗體直接接合螢光基團((BD Biosciences, San Jose, CA)而量測。檢體係於根據範例 VII 之治療方法的初始治療的第 1、2、以及 11 天，在 TPA 投藥治療前以及 TPA 注射 1 小時後、以及之後循環的第 1 及第 11 天而採集。在具有絕對白血病母細胞數目 $\geq 2500/\mu\text{L}$ 之白血病病人、以及其他非白血病的病人中，週邊血液檢體係於根據範例 VII 之治療方法的初始治療循環的第 1、8 以及 15 天、以及注射前第 1 及 4 小時採集。檢體亦以西方點墨法分析磷酸化 ERK、總 ERK1/2 表現量以確認由流式細胞儀及相關的臨床反應所獲得的結果。

【0324】 前述分析將更說明 TPA 在治療腫瘤及惡性狀況時的角色，包含 TPA 對於惡性細胞的細胞毒性效果，藉由初代 AML 細胞而解釋，以及磷酸化-ERK 促生存訊息與 TPA 相關之降低。

## 範例 IX

### NF- $\kappa$ B 調節的量測

【0325】 在先前的研究中以顯示 NF- $\kappa$ B 的活性可在病人接受



TPA 與地塞米松的投藥之後而調節。此外，地塞米松以被顯示能誘發 MKP-1 ERK 磷酸酶的表現且強化 TPA 之細胞毒性。接下來的研究係設計以更闡明 NF- $\kappa$ B 的活性如何藉由以 TPA 與地塞米松治療而治療性的調節。

**【0326】** NF- $\kappa$ B 係量測於病人的週邊血液檢體，檢體係取自根據範例 VII 而給予 TPA 治療之病人，注射前及後而採集，並使用 ELISA-based assays (BD Bioscience, San Jose, USA) 量測。NF- $\kappa$ B 係使用發光強度而定量，在使用 96 孔盤之細胞提取物的限制值而偵測。此外，利用電泳速度變動分析法(electrophoretic mobility shift assay)量測由具有絕對白血病母細胞數目  $\geq 2500/\mu\text{L}$  之白血病患者、以及具有正常白血球值之非白血病患者中所採集之週邊血液檢體中的 NF- $\kappa$ B。

**【0327】** 前述研究將更闡明 TPA 為 NF- $\kappa$ B 之誘發劑，然而此些實驗證實 AML 細胞中之 NF- $\kappa$ B 可被地塞米松及三水楊酸膽鹼鎂的治療抑制。

#### 範例 X

##### 白血病患者基因表現的改變之偵測

**【0328】** TPA 誘發許多雙特異性磷酸酶的 RNA 表現，因而得以終止促生存 ERK 訊息路徑。採集自以根據範例 VII 之方法之 TPA 治療的 AML 病人的血液檢體係用於研究 AML 訊息傳導成員，例如 MAPK-特異性雙特異性磷酸酶之 RNA 表現，其係使用即時定量 RT-PCR 以及寡核苷酸陣列分析(oligonucleotide microarray analysis)。

**【0329】** 雖然本發明已以用於清楚理解之用途的範例而詳細

描述，其將為所屬領域具有通常知識者所能顯而易見的是部分更改及修飾可在後附申請專利範圍之範疇下而實行，其係以說明性質而非限制性質的方式呈現。在本文中，各種刊物以及其他參考文獻已載於先前的揭露中以節省說明。該些參考文獻的每一個係全文併入於此以作為參照。據悉，然而，各種揭露於此之刊物之於本申請案申請日之前所揭露係單獨地併入，且發明人藉由先前發明之優點而保留該些接露部分的權利。

#### 範例 XI

##### 淋巴瘤的治療

【0330】 病人 M.J.，60 歲，男性，被診斷有復發的淋巴瘤且腫塊直徑為 3.5 cm。該名病人係每隔一天以 15 次注射給予 0.19 mg 之 TPA( $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ )，持續 30 天，且腫塊消失。截至 2011 年，該名病人已緩解 3 年。

#### 範例 XII

##### 乳癌的治療

【0331】 病人 M.L.，50 歲，女性，被診斷為乳癌末期。該名病人對於放射線或化學治療皆無反應，且癌症已轉移至骨頭，因而需坐輪椅。該名病人係接受由 0.18 mg 之 TPA ( $1 \times 0.125 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 至 0.26 mg 之 TPA ( $1.5 \times 0.125 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) 之進展劑量的 35 次注射，一週三至四次，目前該名病人症狀緩解且得以正常的行走。

#### 範例 XIII

##### 肺癌的治療

【0332】 病人 J.L.，56 歲，男性，被診斷罹患具有化療難以

治癒之末期肺癌。癌症轉移至該名病人的骨頭使其無法行走。在接受由 0.19 mg 之 TPA ( $1 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )至 0.26 mg 之 TPA ( $1.5 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )之進展劑量的 35 次注射，一週三至四次，目前該名病人症狀緩解且得以正常的行走。

#### 範例 XIV

##### 肝癌的治療

【0333】 病人 X，男性，？歲，被診斷罹患轉移性的肝癌。其初始的  $\alpha$  胎兒蛋白(alpha fetoprotein)值為 48813。經過化學治療與放射線治療後，其  $\alpha$  胎兒蛋白值依舊上升至 50000+。該名病人皆著接受 0.19 mg 之 TPA ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ )的三次注射，其  $\alpha$  胎兒蛋白值開始下降並於四個月後回復至正常值。

#### 範例 XV

##### TPA 作為輔助劑已用於傳統的癌症治療

【0334】 病人 N.K.，女性，54 歲，被診斷罹患末期轉移的胰臟癌。該名病人在化學治療之外，接受 0.18 mg 之 TPA ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ )的五次注射/每週，持續 12 周。這些治療將該名病人之胰臟腫瘤由 6.3 cm 減少到 2.4 cm。相較於無 TPA 治療之先前的化療，該名病人保持食慾，且無掉髮並且具有明顯減少嘔吐與噁心的症狀。

【0335】 病人 P.T.，男性，42 歲，被診斷罹患非小細胞肺癌。癌症已轉移且 Tarceva® (erlotinib) and Iressa™(gefitinib)難以治癒。該名病人接受根據標準治療方法之 gemcitabine 及 cisplatin 結合治療，並伴隨 0.19 mg 之 TPA ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ )的注射/每週，共

8 週。在結合化療與 TPA 之治療期間，相較於先前的化療，該名病人無掉髮且具有明顯減少噁心的狀況。該名病人已於 2010 年 6 月 30 緩解。

【0336】 病人 B.L.，男性，59 歲，被診斷罹患鼻咽癌，並同時接受化療與放射線治療。該名病人在開始放射線治療之前，先接受 0.19 mg 之 TPA ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 的注射/每天，共 5 天，且接著接受 0.19 mg 之 TPA ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 的注射/每隔一天，共 20 次注射。該名病人已緩解 2 年半，且並無任何放射線治療之明顯的皮膚傷害。

#### 範例 XVI

#### TPA 之化學保護性

【0337】 使用細胞群落形成分析法(colony forming assay)，其包含含有 DMEM 與 0.5% 之洋菜膠之半固體培養基(Semi-Solid Medium)。在此些培養中，單核細胞係以  $2.5 \times 10^5 \text{ cells/ml}$  之密度培養，且添加濃度約 100 U/ml 之 GM-CSF 及 G-CSF。細胞在 5%  $\text{CO}_2$  培養箱內，於 100% 之濕度、 $37^\circ\text{C}$  下培養 14 天。培養的最後，由兩位獨立的觀查者使用倒立式顯微鏡計算 50 或更多個細胞群落。(Hamburger, 1977)

【0338】 在以添加 10% 胎牛血清之 DMEM 中之  $5 \times 10^5 \text{ cells/ml}$  的 4 組細胞中隨機加入週邊幹細胞。第 1 及第 4 組係為處理控制組，而第 2 及第 3 組係以  $0.05 \mu\text{g/mL}$  之 TPA 培養 24 小時。24 小時後，細胞以添加 10% 胎牛血清之 DMEM 沖洗。第 3 與第 4 組接著以  $25 \mu\text{g/mL}$  之 5-氟單磷酸尿嘧啶單磷酸(5-fluorodeoxyuridine monophosphate)培養 20 小時，其係為氟尿

嘧啶(Fluorouracil)之代謝物。接著，所有的組別係沖洗 2 次並將細胞置於半固體培養基。於第 14 天時計算細胞群落。

## 範例 XVII

### TPA 用於抵抗放射線傷害之用途

**【0339】** 使用三種細胞株以用於偵測 TPA 抵抗放射線傷害的有效性：IL-3 依賴性鼠造血原始細胞株(interleukin-3 dependent murine hematopoietic progenitor cell line)、人類骨髓基質細胞株(human bone marrow stromal cell line, KM101)、以及支氣管上皮細胞(bronchial epithelial cells, IB3)。32D cl 3 IL-3 依賴性鼠造血原始細胞株係由如 Epperly, 2008 所述之 C3H/HeJ 鼠所長期骨髓培養所分化出。細胞係繼代至 15% WEHI-3 細胞條件培養基(以作為 IL-3 之來源)、10%胎牛血清(Hyclone Laboratories, Logan, UT)以及 McCoy's 培養基。人類骨髓基質細胞株係每週繼代至 24 cm<sup>3</sup> 之 Falcon 塑膠培養瓶，其中還有 McCoy's 5A 調整培養基(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)及 10%胎牛血清(Hyclone Laboratories, Logan, UT)。IB3 細胞係每週繼代兩次於標準的 DMEM(Lonza, Allendale, NJ)中，添加 10%胎牛血清(Hyclone Laboratories, Logan, UT)、1% L-穀氨醯胺(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)、以及 1% 青霉素/鏈霉素(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)，於未塗佈之 75 cm<sup>3</sup> 之組織培養 Falcon 瓶，並於 5% CO<sub>2</sub> 培養箱內，37°C 下培養 48~72 小時以達到 80%的滿盤，如 Rwigema, 2011 所述。

**【0340】** 各細胞株之細胞係以  $1 \times 10^5$  cells/mL 懸浮，並以 0~8Gy 照射。TPA 係於照射 10 分鐘後給予至被照射的細胞。該些細胞接著分為四份並培養於高濕度培養箱，37°C、95%空氣、5%

CO<sub>2</sub> 培養 7 天，細胞係以結晶紫染色並計算大於 50 個細胞之細胞群落。各個實驗係分別於三天中之三個不同時間進行。資料係使用線性二次方及單擊多靶模組 (linear quadratic and single-hit, multi-target models)(見 Epperley, 2001)而分析。TPA 之劑量縮減係數(dose-reduction factor, DRF)係根據給予治療的組別中，給予 50%的細胞存活之劑量的比例，除以控制組別中 50%存活之劑量而計算。

### 範例 XVIII

TPA 對於放射線造成傷害隻小鼠的保護效果

【0341】 成年 C57BL/6 NHsd 雌鼠(20~20g Harlan Sprague Dawley, Chicago, IL) (n=15/每組)給予 9.5Gy 的 TBI 照射，以達到使用 Gamma beta 放射線劑量比例(74 cGy/分鐘)之(LD 50/30)的劑量，且 10 分鐘後接受 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 的腹腔注射。監控此些小鼠的存活率(Rigwema, 2011)。

### 範例 XIX

患有中風之個體的治療

【0342】 病人，N.C.，男性，68 歲，在 TPA 治療前罹患中風 18 個月。在 TPA 治療開始時，該名病人行走需依賴手杖，且難以使用左手與左腳，並且疲累與虛弱。該名病人接受 0.19 mg 之 TPA(0.125mg/m<sup>2</sup>)注射/每隔一天，共 4 週，接著接受 0.24 mg 之 TPA(1.25 x 0.125mg/m<sup>2</sup>)注射/每隔一天，共 2 週，且接著接受 0.26 mg 之 TPA(1.5 x 0.125mg/m<sup>2</sup>)注射/每隔一天，共 3 週。該名病人完全地康復。

【0343】 病人，M.C.，男性，65 歲，在 TPA 治療前罹患中風 7 個月。該名病人接受 0.19 mg 之 TPA( $0.125\text{mg}/\text{m}^2$ )，三至四次注射/每週，共 10 週，共 35 次注射。該名病人的臉部重新獲得活動力且其右側有 80%的活動力改善。

#### 範例 XX

#### TPA 對於栓塞性中風(Embolic Stroke)模式的治療

【0344】 使用體重 280~350g 之雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Japan)。栓塞性中風係由 Kudo, et al. (1982)之方法改良而誘發。用於採血的大鼠係在自主呼吸的情況下以 1.0%氟烷 (halothane (Fluorothane™; Takeda, Osaka, Japan))麻醉。24-量測導管 (Surflo™ (Terumo Medical Products, Elkton, MD))係被置於股動脈中，且 0.1 ml 之動脈血係以用於注射之 1-ml 注射器 (Terumo Medical Products, Elkton, MD)所採集。注射器中的動脈血係培養於 30℃ 下 2 天以形成凝血。之後，將 0.1 ml 之生理食鹽水加入至用於注射之注射器中，且通過 26-量測注射針頭 (Terumo Medical Products, Elkton, MD)兩次因而使凝血粉碎。

【0345】 誘發腦栓塞性中風之大鼠係在自主呼吸的情況下以 1.0%之氟烷 (halothane)麻醉。大鼠的頸部係進行正中切口且頸外動脈、甲狀線上動脈、枕動脈、以及翼腭動脈 (pterygopalatine artery)係以電燒灼機 (bipolar coagulator) (T-45; Keisei Medical Industrial Co. Ltd, Tokyo, Japan)燒灼。腦栓塞係藉由注射 0.1 ml 之粉碎的凝血進入頸內動脈而誘發。

【0346】 腦栓塞之發展與形成係使用雷射杜卜勒微流儀 (Laser Doppler Flowmetry) (FloC1; Omegawave, Tokyo, Japan)而

進行。腦血流量下降至 30%或以下視為栓塞型成的正面證據。在注射凝血後，監控腦血流量 30 分鐘，而血流量係被監控維持於 50%或少於注射凝血前之血流量。之後，用於投予藥劑之套管 (PE50)係固定於頸內靜脈，且將實驗動物喚醒。

【0347】 成功的形成腦栓塞之動物係分為四組。第一組大鼠係給予食鹽水注射/每隔一天。第二~第四組係給予  $0.125 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共 4 週。接著將第二組犧牲。第三~第四組係給予另外的  $0.156 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共 2 週，且接著犧牲第三組。第四組係再給予  $0.18775 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共三週，且接著犧牲。

【0348】 在動物被犧牲之後係切除腦部，使用組織切片機 (McIlwain tissue chopper) (Mickle Laboratory Engineering, U.K.)以每隔 1 mm 之區間將其切片為 10 個部分，且在  $37^\circ\text{C}$  下浸漬於 2 % 之 2,3,5-氯化三苯基四唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride , TTC) (Tokyo Kasei) 20 分鐘以染色。以 TTC 染色之切片的影像係使用數位相機(HC-2500; Fuji PhotoFilm)以及 Photograb-2500 (Fuji Photo Film)下載至電腦，且使用 Mac Scope (Mitani, Japan)計算梗塞的體積。梗塞的體積係藉由平均值 $\pm$ 標準差而表示。有關於梗塞的體積之結果的統計試驗，係藉由進行丹內特測驗法(Dunnett's Test)於控制組以及與控制組比較之各個以 TPA 投藥之組別，且接著於以 TPA 投藥之組別進行 t-test。

【0349】 每天觀察大鼠之神經系統症狀直到犧牲，且接著大鼠係根據三種試驗而評估：(1) 輕輕地抓住大鼠的尾巴，懸吊於離地面 1 米的距離，且觀察其前肢屈曲狀態；(2) 大鼠被放置於大張的柔軟、塑膠塗佈的紙上，其係可被大鼠牢牢抓住的紙。手



抓住大鼠的尾巴，輕微地施加測向壓力於大鼠之肩膀，直到其前肢下跌幾英吋為止；(3) 使大鼠自由的移動，並觀察其繞圈的行爲。神經系統症狀的評分係根據由 Bederson et al. (1986)所研發的標準而進行，如下所示：0：無觀察到缺陷；1：前肢屈曲；2：在未繞圈的情況下，對於橫向推移的抗性下降；3：在繞圈的情況下與第 2 級具有相同的行爲。

【0350】 神經系統症狀係使用 Steel's test 於控制組，以及與控制組比較之各個以 TPA 投藥之組別而進行，且接著藉由對 TPA 投藥組進行 Wilcoxon test 而評估。在任何測試中， $p < 0.05$  之值係定義爲實質上顯著。

#### 範例 XXI

TPA 對於永久性大腦中動脈閉塞模型之中風的治療療效

【0351】 Wistar 雄性大鼠(250-320 g)係用於此研究。動物以異氟醚(Isoflurane) (3%誘發、1~2%維持)麻醉。麻醉係由腳趾監控。無菌的技術係用於本研究中的所有過程。手術位置被切開並以酒精清潔以及手術性的擦洗。動物被置於溫水加熱墊以維持體溫。於頸動脈上的頸部製造正中開口。直接地分離組織以露出頸動脈及其分枝。縫合線係圍繞近測部分或常見的頸動脈或頸外動脈。縫合線被綁死。切口係製造於常見的頸動脈，以遠端結紮。預先準備的絲狀物(4-0 單絲縫合線或其類似物)係置於頸動脈且更進階地於頸內動脈。絲狀物係穿過頸動脈分枝約 20 mm 直到感覺到輕微的阻力，如同其卡在中央頸動脈中。於絲狀物插入時，須照護頸動脈使其不破裂。絲狀物綁於該位置且將皮膚切口關閉。當成功栓塞之動物甦醒時，使用如先前所述之 Bederson scale

(See Bederson et al., (1986) Stroke, 17:1304-1308.)評估。每 15 分鐘量取體溫以維持常溫。進行腦中動脈閉塞手術之動物在手術後幾小時難以維持體溫。根據偵測動物之體溫，將其置於冷卻或加熱的箱子內。將體溫維持於 37.5°C。監控動物之中頸動脈 6 小時，並將其置於籠中過夜。

【0352】 將大鼠分為四組。第一組大鼠係給予食鹽水注射/每隔一天。第二~第四組係給予 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 注射/每隔一天，共 4 週。接著將第二組犧牲。第三~第四組係給予另外的 0.156 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 注射/每隔一天，共 2 週，且接著犧牲第三組。第四組係再給予 0.18775 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 注射/每隔一天，共三週，且接著犧牲。

【0353】 在動物被犧牲之後係切除腦部，使用組織切片機 (McIwain tissue chopper) (Mickle Laboratory Engineering, U.K.)以每隔 1 mm 之區間將其切片為 10 個部分，且在 37°C 下浸漬於 2 % 之 2,3,5-氯化三苯基四唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride , TTC) (Tokyo Kasei) 20 分鐘以染色。以 TTC 染色之切片的影像係使用數位相機 (HC-2500; Fuji PhotoFilm) 以及 Photograb-2500 (Fuji Photo Film) 下載至電腦。腦部切片係進行梗塞大小、梗塞體積、半影(penumbra)與水腫的拍攝與分析。

【0354】 每天觀察大鼠之神經系統症狀直到犧牲。每天觀察大鼠之神經系統症狀直到犧牲且接著大鼠係根據三種試驗而評估。(1) 輕輕地抓住大鼠的尾巴，懸吊於離地面 1 米的距離，且觀察其前肢屈曲狀態。(2) 大鼠被放置於大張的柔軟、塑膠塗佈的紙上，其係可被大鼠牢牢抓住的紙。手抓住大鼠的尾巴，輕微地施加測向壓力於大鼠之肩膀，直到其前肢下跌幾英吋為止。(3)

使大鼠自由的移動，並觀察其繞圈的行爲。神經系統症狀的評分係根據由 Bederson et al. (1986)所研發的標準而進行，如下所示：  
0：無觀察到缺陷；1：前肢屈曲；2：在未繞圈的情況下，對於橫向推移的抗性下降；3：在繞圈的情況下與第 2 級具有相同的行爲。

【0355】 神經系統症狀係使用 Steel's test 於控制組，以及與控制組比較之各個以 TPA 投藥之組別而進行，且接著藉由對 TPA 投藥組進行 Wilcoxon test 而評估。在任何測試中， $p < 0.05$  之值係定義為實質上顯著。

## 範例 XXII

TPA 對於暫時性大腦中動脈閉塞模型之中風的治療療效

【0356】 C57B16 雄性小鼠(25-30 g) 係用於此研究。動物以異氟醚(Isoflurane) (3%誘發、1~2%維持)麻醉。手術位置被切開並以酒精清潔以及手術性的擦洗。於頸動脈上的頸部製造正中開口且動脈係解剖致其分支。單絲縫合線係被牽引至內頸動脈直到其寄宿於中頸動脈中。縫線係綁於該位置且將切口關閉。在閉塞小鼠後 2 小時，小鼠將再度被麻醉，且縫線被移除。在手術期間或之後藉由使用加熱墊而維持體溫。在腦中動脈閉塞後 4 小時監控動物。

【0357】 將小鼠分為四組。第一組小鼠係給予食鹽水注射/每隔一天。第二~第四組係給予  $0.125 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共 4 週。接著將第二組犧牲。第三~第四組係給予另外的  $0.156 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共 2 週，且接著犧牲第三組。第四組係再給予  $0.18775 \text{ mg/m}^2$  之 TPA 注射/每隔一天，共三週，且接

著犧牲。

【0358】 在動物被犧牲之後係切除腦部，使用組織切片機 (McIwain tissue chopper) (Mickle Laboratory Engineering, U.K.)以每隔 1 mm 之區間將其切片為 10 個部分，且在 37°C 下浸漬於 2 % 之 2,3,5-氯化三苯基四唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride , TTC) (Tokyo Kasei) 20 分鐘以染色。以 TTC 染色之切片的影像係使用數位相機 (HC-2500; Fuji PhotoFilm) 以及 Photograb-2500 (Fuji Photo Film) 下載至電腦。腦部切片係進行梗塞大小、梗塞體積、半影(penumbra)與水腫的拍攝與分析。

【0359】 每天觀察大鼠之神經系統症狀直到犧牲，且大鼠係根據三種試驗而評估。(1) 輕輕地抓住大鼠的尾巴，懸吊於離地面 1 米的距離，且觀察其前肢屈曲狀態。(2) 大鼠被放置於大張的柔軟、塑膠塗佈的紙上，其係可被大鼠牢牢抓住的紙。手抓住大鼠的尾巴，輕微地施加測向壓力於大鼠之肩膀，直到其前肢下跌幾英吋為止。(3) 使大鼠自由的移動，並觀察其繞圈的行為。神經系統症狀的評分係根據由 Bederson et al. (1986) 所研發的標準而進行，如下所示：0：無觀察到缺陷；1：前肢屈曲；2：在未繞圈的情況下，對於橫向推移的抗性下降；3：在繞圈的情況下與第 2 級具有相同的行為。

【0360】 神經系統症狀係使用 Steel's test 於控制組，以及與控制組比較之各個以 TPA 投藥之組別而進行，且接著藉由對 TPA 投藥組進行 Wilcoxon test 而評估。在任何測試中， $p < 0.05$  之值係定義為實質上顯著。

## 範例 XXIII

## 使用 TPA 治療中風之臨床療效

【0361】 招募介於 30~72 歲之一個月內罹患中風之男性與女性參與 10 週的 TPA 試驗。

【0362】 招募的個體簽署知情同意書，且使用計算斷層掃描(computed tomography, CT)、生理及神經系統測試、神經系統檢測、鎮靜程度、美國國衛院腦中風評估表(National Institute of Health Stroke Survey, NIHSS)、12 導心電圖(12-Lead electrocardiogram)、遙測心電圖(telemetry of electrocardiogram)、脈搏血氧測量、生命徵兆、體重、病人背景、懷孕檢測、尿中藥物檢測、血液檢測、凝血狀態、一般臨床檢測、尿液檢測而評估。臨床實驗室測是包含綜合新陳代謝儀錶(Comprehensive Metabolic Panel) (Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>, Glu, BUN, Cr, Ca, TP, Alb, TBili, AP, AST, ALT)、血液新陳代謝儀錶(Hematology CBC) (Hgb, Hct, RBC, WBC, Plt, Diff)以及所有女性之血清人類絨毛激素(HCG)。

【0363】 個體係給予 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 或安慰劑/每隔一天共 4 週，接著於第 5 及第 6 週給予 1.25 x 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 或安慰劑/每隔一天、以及於第 7 週至第 9 週給予 1.5 x 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA 或安慰劑/每隔一天。個體係於給予 TPA 或安慰劑其間及給藥後兩小時被監控。

【0364】 在第 5 週至第 10 週，個體係使用美國國衛院腦中風評估表(NIH Stroke Scale, NIHSS)、Barthel ADL 指數(Granger, 1979)、以及調整過後之 Rankin 表(Farrell, 1991)而評估。

【0365】 有效性係介由量測給予 TPA 治療之個體與給予安慰

劑之個體在 NIHSS5 之基準的改變而測定。次要的療效變異係為 Barthel ADL 指數與調整過後之 Rankin 表。安全措施係透過試驗而控制極評估，特別是在第 5 週之由基準之量測改變。此些量測包含不良事件的報告、生理檢測、生命徵兆、體重量測、心電圖、臨床實驗室檢測結果、以及自殺行為及/或意念之分數。不良事件係任何發生於給藥個體之不良醫療事件，不論是否與研究藥物有相關之因果關係。不良事件可因此為任何不利或無意的徵兆(例如，包含不正常的實驗室發現)、症狀、或與研究藥物相關之暫時性疾病，不論是否與研究藥物相關。

【0366】 完成所有訪問之個體被認為係完成此研究。該些個體若無法納入/排除標準者；患有不良事件；具有無效的治療反應；撤回同意；違反協議；停止出席；或死亡者可中止研究。

#### 範例 XXIV

##### 眼週色素沉澱的減少

【0367】 給予具有嚴重的眼週色素沉澱之 6 位女性與 1 位男性 TPA 治療。該些治療降低眼週區域的發炎與色素沉澱。

#### 範例 XXV

##### 腕隧道症候群的治療

【0368】 女性病患，50 歲，於其手指有灼燒、刺痛、疼痛、麻木的症狀。該名病人給予 TPA 治療並重新獲得其手部功能。

#### 範例 XXVI

##### TPA 的抗老化特性

【0369】 病人，W.L.，男性，82 歲，以 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA

之 1.25 針劑用量治療/每隔一天，共 2 個月。在以 TPA 治療後，該名病人的皮膚變的平滑且皺紋減少。

#### 範例 XXVII

##### 帕金森氏症的治療

【0370】 病人，S.K.，55 歲，被診斷罹患帕金森氏症。該名病人給予含有 0.19 mg ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA 的 1 針劑用量。給予 TPA/每隔一天，共 2 週，接著給予 0.24 mg ( $1.25 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA/每隔一天，共 2 週，以及 0.26 mg ( $1.5 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA/每隔一天，另外 3 週。該名病人再也沒有顯現震顫的症狀。

#### 範例 XXVIII

##### 前列腺肥大的治療

【0371】 病人，W.L.，男性，82 歲，被診斷罹患前列腺肥大。該名病人注射含有 0.19 mg ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA 的 1 針劑用量/每隔一天，共 4 週，接著給予 0.24 mg ( $1.25 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA/每隔一天，共 2 週，以及 0.26 mg ( $1.5 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ )之 TPA/每隔一天，另外 3 週。該名病人的 PSA 指數現以低於 3.0。該名病人亦有越發年輕的外表。

#### 範例 XXIX

##### 類風溼性關節炎的治療

【0372】 病人接受 TPA 的多重注射，且發現其關節的僵直降低，而其手部的功能性增加。

## 範例 XXX

以 TPA 治療膠原蛋白引發之關節炎

【0373】 膠原蛋白引發之關節炎(Collagen induced arthritis, CIA)係由先前所述(Rosloniec 2001)所引發。簡略來說，於雄性的 DBA/1J 鼠之尾部皮下注射於乳化於 Freund's 佐劑(Difco, Detroit, MI)之 0.05 M 之醋酸的 100  $\mu$ g 的第 II 型雞膠原蛋白(Chondrex, Redmond, WA)。初次免疫化後的 21 天後，給予相同劑量的第 II 型雞膠原蛋白之追加注射。

【0374】 在第一次注射後 18 天，在週邊關節有可見的關節炎症狀之小鼠係每天小心地被檢測。關節炎的臨床嚴重程度係以下列來評分：除了大拇趾外，每一個指頭腫脹為 1 分(最高 4 分)；跗骨(tarsal)或腕關節腫脹為 1 分；而後肢的蹠骨(metatarsal)或掌骨關節(metacarpal joint)腫脹為最高分 6 分，前肢為 5 分。每一個爪子係個別地分級，每隻小鼠的累計臨床關節炎分數最高可達 22 分。

【0375】 在接受追加注射後，將小鼠分為兩組且各以皮下注射在第 0、2、4、6 及 8 天接受安慰劑或 0.125 mg/m<sup>2</sup> 之 TPA。在初始注射後 30 天時，犧牲小鼠且將其膝蓋解剖，並固定於 10% 之福爾馬林緩衝液中 7 天。固定的組織係於 15% EDTA 中脫鈣 3 週、脫水並包埋於石蠟中。整個膝蓋關節之矢狀部分(Sagittal sections) (8  $\mu$ m)係以 Safranin-O 染色，且以快綠/鐵蘇木(fast green/iron hematoxylin)復染。組織切片係藉由使用用於滑膜增生之建立的評分系統之兩種觀察者不知情的動物處理而獨立地分級(由 0，無增生，至 3，大部分嚴重的增生)，以及滑膜中的發炎



細胞(由 0，無發炎，至 3，嚴重的發炎關節)。軟骨損傷係藉由 Safranin-O 染色而測定(由 0，正常的非關節炎膝關節並無改變，充分染色的軟骨，至 3，Safranin-O 染色完全喪失)，如 Marty, 2001 所述。

#### 範例 XXXI

##### 重症肌無力之治療

【0376】 病人，C.L.，男性，63 歲，罹患重症肌無力超過 40 年。該名病人服用地塞米松且同時注射含有 0.19 mg ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 之 TPA 的 1 針劑用量/每隔一天，共 4 週，接著給予 0.24 mg ( $1.25 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 之 TPA/每隔一天，共 2 週，以及 0.26 mg ( $1.5 \times 0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 之 TPA/每隔一天，另外 3 週，總共 35 次 TPA 注射。該名病人再也不需要服用地塞米松且現已無症狀。

#### 範例 XXXII

##### 尿失禁的治療

【0377】 病人，W.C.，女性，61 歲，罹患尿失禁超過 30 年。該名病人接受 0.18 mg ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 之 TPA 的 6 次注射，且已重新獲得正常的排尿頻率。

【0378】 病人，L.L.，女性，48 歲，罹患尿失禁 15 年。該名病人接受 0.18 mg ( $0.125 \text{ mg/m}^2$ ) 之 TPA 的 9 次注射，且已重新獲得正常的排尿頻率。

## 參考文獻

Abrahm J. L., Gerson S. L., Hoxie J. A., Tannenbaum s. h., Cassileth p. A., Cooper R. A. 巴豆酯對於正常骨髓前驅細胞與白血病細胞之不同影響(Differential effects of phorbol esters on normal myeloid precursors and leukemic cells.) 癌症研究(Cancer Res.) 46, 3711-3716 (1986).

Altuwaijri S, Lin H K, Chuang K H, Lin W J, Yeh S, Hanchett L A, Rahman M M, Kang H Y, Tsai M Y, Zhang Y, Yang L, and Chang C. 干擾藉著雄性激素受體發訊之核轉錄因子 kappaB 來促進對雄性激素敏感之前列腺癌 LNCaP 細胞之 12-O-十四烷醯巴豆醇乙酸酯-誘導凋亡(Interruption of nuclear factor kappaB signaling by the androgen receptor facilitates 12-O-tetradecanoylphorbolacetate-induced apoptosis in androgen-sensitive prostate cancer LNCaP cells.)癌症研究(Cancer Res) 2003; 63: 7106-12.

Ando I., Crawford D. H. et al. 人類 B 淋巴細胞中巴豆醇酯-誘導之白介素-2 受體表現及作用(Phorbol ester-induced expression and function of the interleukin 2 receptor in human B lymphocytes.) 歐洲免疫學雜誌(Eur J Immunol.) 15(4), 341-4 (1985).

Aye M. T., Dunne J.V. 12-O-十四烷醯巴豆醇-13-乙酸酯對人類骨髓及淋巴細胞增生之拮抗作用 (Opposing effects of 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate on human myeloid and lymphoid cell proliferation.) 細胞生理學雜誌(J Cell Physiol.) 114(2), 209-14 (1983).

Bauer I., Al Sarraj J. et al. 干擾素  $\beta$  與十四烷醯基巴豆醇乙酸酯在人類肝癌細胞中所誘發之腫瘤壞死因子  $\alpha$  的生合成涉及轉錄因子 ATF2 與 c-Jun 及壓力活化蛋白質激酶(Interleukin-I beta and tetradecanoylphorbol acetate-induced biosynthesis of tumor necrosis factor alpha in human hepatoma cells involved the transcription factors ATF2 and c-Jun and stress-activated protein kinases. 細胞生化學雜誌(J Cell Biochem.) 100(1), 242-255 (Epub ahead of print), (2006).

Beaupre D M and Kurzrock R. RAS 與白血病：從基本機制到直接的基因治療(RAS and leukemia: from basic mechanisms to gene-directed therapy). 臨床腫瘤學雜誌(J Clin Oncol 1999); 17: 1071-9.

Becker Y. HIV 感染時之 TH1 細胞激素與 TH2 細胞激素平衡表示對於可藉由 TH2 細胞激素抑制劑與免疫反應修飾劑而轉錄之病毒蛋白的過敏反應-回顧與理論(The changes in the T helper I (TH1) and T helper (TH2) cytokine balance during HIV infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by TH2 cytokine inhibitors and immune response modifiers -a review and hypothesis. )病毒基因(Virus Genes) 28(1). 5-18 (2004).

Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. 大鼠中大腦阻塞：評估神經診斷模式及發展(Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination.) 中風(Stroke). 1986; 17: 472-476.

Beetz A., Messer G. et al. 藉由於人類上皮細胞株之電離輻射而誘發介白素 6：藉由皮質類固醇的控制(Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. ) 國際放射生物學雜誌(Int j Radiat Biol) 72(1), 33-43 (1997).

Berenblum I. 共同癌化的概念之重新評估(A re-evaluation of the concept of co-carcinogenesis. ) 進階實驗之腫瘤研究(Prog. Exp. Tumor Res.) 11, 21-30 (1969).

Blockland S. et al. 藉由有力的抗腫瘤促進劑 12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯以活化潛在 HIV-1 表現量(Activation of latent HIV-1 expression by the potent anti-tumor promoter 12-dexyphorbol-13-phenylacetate.) 抗病毒研究( Antiviral Res.) 59, 89-98 (2003).

Blumberg PM., 蛋白質激酶 C 作為巴豆酯腫瘤促進劑之接受器：第六屆羅茲紀念獎講座(Protein kinase C as the receptor for the phorbol ester tumor promoters: sixth Rhoads memorial award lecture. ) 癌症研究(Cancer Res.) 1988 Jan 1;48(1):1-8.

Boutwell R.K. 腫瘤促進生化機制，腫瘤促發及共同制癌機制(Biochemical mechanism of tumor promotion, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis.) Eds. Slaga, T.J., Sivak, A.J. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 49-58 (1978).

Boutwell R.K. 癌化啟動子之功能及機制(The function and mechanism of promoters of carcinogenesis.) 毒理關鍵評述(CRC Crit. Rev. Toxicol) 2, 419-443 (1974).

Brose N, Rosenmund C. 轉移細胞激素 C，你可得到盟友：二醯基甘油及巴豆酯之另外作用(Move over protein kinase C, you've got company: alternative effectors of diacylglycerol and phorbol esters.) 細胞科學期刊 (JCell Sci);115:4399-411 (2002).

癌症化療與藥理(Cancer Chemother Pharmacol.) Jun;57(6):789-95 (2006).

Cheson B D, Cassileth P A, Head D R, Schiffer C A, Bennett J M, Bloomfield C D, Brunning R, Gale R P, Grever M R, Keating M J, and et al. 國家癌症研究所主辦的研討會上報告急性髓系白血病診斷的定義和響應 (Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia). 臨床腫瘤學雜誌(J Clin Oncol )1990; 8: 813-9.

Chun T.W., Siliciano R. F. et al. HIV-1 感染者之潛伏組織反轉錄病毒庫身體總病毒量之量化(Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. )自然(Nature) 387 (8), 183-188 (1997).

Clerici M., Sheare G. M. A TH1→TH2 的轉換為 HIV 感染之臨床步驟(TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection.)免疫學( Immunol.) Today 14(3), 107-110 (1993).

Cui X X, Chang R L, Zheng X, Woodward D, Strair R, and Conney A H. 用於測量病患血液中 12-O-十四烷醯巴豆醇-13-乙酸酯(TPA)水平之靈敏生物分析法：初步藥物代謝動力學研究 (A sensitive bioassay for measuring blood levels of

12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients: preliminary pharmacokinetic studies.) 腫瘤研究(Oncol Res) 2002; 13: 169-74.

Deegan M. J., Maeda k. 在以艾伯斯坦-巴爾病毒或巴豆酯在體外處理後之慢性淋巴白血細胞之分化(Differentiation of chronic lymphocytic leukemia cells after in vitro treatment with Epstein-Barr virus or phorbol ester. ) 免疫及形態學研究(Immunologic and morphologic studies.) Am J Hermatol. 17(4), 335-47 (1984).

Epperly MW, Gretton JE, Sikora CA, et al. 超氧化物歧化酶之粒線體定位對於降低放射線引發細胞傷害係必要的(Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage.) 放射線研究 (Radiat Res). 2003;160:568-578.

Epperly MW, Gretton JA, DeFilippi SJ, et al. 放射線誘發細胞演化的調整與因錳超氧化物歧化酶-質體/脂質體(*SOD2-PL*)基因治療的食管炎和食管狹窄相關性(Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (*SOD2-PL*) gene therapy) 放射線研究 (Radiat Res). 2001;155:2-14.

Falcioni F., Rautmann A. et al. TPA(12-O-十四烷醯-巴豆醇-13-乙酸酯)對人體 B 淋巴細胞功能之干擾(Influence of TPA (12-O-tetradodecanoyl-phorbol-13-acetate) on human B lymphocyte

function)臨床實驗免疫學(Clin Exp Immunol. )62(3), 163-2 (1985).

Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C, et al. (1991). 英國短暫性腦缺血發作(UK-TIA)之阿斯匹靈試驗：最後結果( "The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results." 神經病學、神經外科學與精神病學雜誌(J Neurol Neurosurg Psychiatry )54 (12): 1044–1054.

Forbes I. J., Zalewski P. D., Letarte M. 由 TPA 誘導白血病細胞分化所顯現之人類 B 淋巴細胞成熟順序(Human B-lymphocyte maturation sequence revealed by TPA-induced differentiation of leukaemi cells. 免疫生物學(Immunobiology) 163(1), 1-6 (1982).

Fujisawa K., Nasu K. et al.絨毛癌化細胞之介白素-6 與介白素-8 的生產 (Production of interleukin (IL)-6 and IL-8 by a chorio-carcinoma cell line,)胎盤 (BeWo. Placenta )21(4), 354-60 (2000).

Gunjan Goel, Harinder P. S. Makkar, George Francis, and Klaus Becker. 巴豆酯：結構、生物活性、及對動物毒性(Phorbol Esters: Structure, Biological Activity, and Toxicity in Animals. 國家毒理學雜誌 (International Journal of Toxicology, 26:279–288, 2007.Gogusev J., Barbey S., Nezelof C. 在 TPA 誘導「惡性組織細胞病」DEL 細胞株之分化期間對 TNF- $\alpha$  及 IL-1 基因表現之調節 (Regulation of TNF-alpha and IL-1 gene expression during TPA-induced differentiation of "Malignant histiocytosis" DEL cell line t(5:6) (q35:P21). 抗癌研究(Anticancer Res. )16(1), 455-60 (1996).

Granger CV, Devis LS, Peters MC, Sherwood CC, Barrett JE. 中風復健：分析重複之巴氏量表量測值(Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures.) 物理治療及復健文獻(*Arch Phys Med Rehabil.* )1979;60:14-17.

Gulakowski R. J., McMahon J. B., Bukheit Jr., et al. 12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、非腫瘤促進巴豆酯拮抗 HIV 之抗複製及抗細胞病變活性(Antireplicative and anti-cytopathic activities of prostratin, a non-tumor-promoting phorbol ester against human immunodeficiency virus (HIV). ) 抗病毒研究(Antiviral Research) 33, 87-97 (1997).

Hamburger, A. W., and Salmon, S. E. 人類腫瘤幹細胞之初代生物測定(Primary bioassay of human tumor stem cells.) *Science* (Wash. DC), 797: 461-463,1977.

Han Z T, Zhu X X, Yang R Y, Sun J Z, Tian G F, Liu X J, Cao G S, Newmark H L, Conney A H, and Chang R L. 對患有骨髓白血病之病患之 12-O-十四烷醯巴豆醇-13-乙酸酯(TPA)之靜脈輸液之效益：在治療效益及毒性上之初步研究 (Effect of intravenous infusions of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. 美國國家科學院院刊(*Proc Natl Acad Sci U S A*) 1998; 95: 5357-61.

Han Z. T., Tong Y. K., He L. M., Zhang Y., Sun J. Z., Wang T. Y., Zhang H., Cui Y. L., Newmark H. L., Conney A. H., Chang R. L. 經細胞毒性癌症化療藥物治療之病患之 12-O-十四烷醯-巴豆醇-13-



乙酸酯 (TPA) 誘導增加失活之白血球細胞計數  
(12-O-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) -induced increase in depressed white blood cell counts in patients treated with cytotoxic cancer chemotherapeutic drugs. ) 國家科學院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci). 95, 5363-5365 (1998).

Han Z.T., Zhu X. X., Yang R. Y., Sun J. Z., Tian G. F., Liu X. J., Cao G. S., NewMark H. L., Conney A. H., and Chang R. L. 對患有骨髓白血病之病患之 12-O-十四烷醯-巴豆醇-13-乙酸酯(TPA)之靜脈輸液之效益：在治療效益及毒性上之初步研究 (Effect of intravenous infusion of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) in patients with myelocytic leukemia: preliminary studies on therapeutic efficacy and toxicity. ) 國家科學院院刊( Pro. Natl. Acad. Sci.) 95, 5357-5361 (1998).

Harada S. et al.: 腫瘤促進子，TPA，加強 HTLV-III/LAV 之複製 (Tumor Promoter, TPA, Enhances Replication of HTLV-III/LAV). 病毒學(Virology) 154, 249-258 (1986).

Harrigan, P.R., Whaley, M., Montaner, J.S.G.停止抗反轉錄病毒治療後之 HIV-1 RNA 纏繞速率(Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. ) AIDS 13, F59-F62 (1999).

Hecker E. 病理概論手冊(In handbuch der allgemeinen pathologie), ed. Grundmann, E. (Springer-Verlag, Berlin-Heideiberg, Vol. IV 16, 651-676 (1975).

Hecker E. 二萜酯對老鼠皮膚之刺激性及共致癌性，於腫瘤促進及共致癌性之機制之結構活性關係 (Structure -activity

relationships in diterpene esters irritant and co-carcinogenic to mouse skin, in mechanisms of tumor promotion and co-carcinogenesis. Eds. Slaga, T. J., Sevak, A. j. and Boutwell, R.K. Raven, New York, 11-49 (1978).

Hofmann J. 同功酶選擇性調節蛋白激酶 C 之潛力 (The potential for isoenzyme-selective modulation of protein kinase C. ) FASEB 雜誌(FASEB J.) 11, 649-669 (1997).

Huberman E., Callaham M. F. 藉著腫瘤促進劑在人類早幼粒細胞中誘導最後分化(Induction of terminal differentiation in human promyelocytic leukemia cells by tumor-promoting agents.) 國家科學院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci.76, 1293-1297 (1979).

Hunter T. 訊號 2000 及以後(Signaling 2000 and beyond.) 細胞學(Cell) 100, 113-117 (2000).

Jordan C T. 急性粒細胞性白血病幹細胞的獨特分子與細胞特徵(Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells.)白血病( Leukemia) 2002; 16: 559-62.

Kassel O, Sancono A, Kratzschmar J, Kreft B, Stassen M, and Cato A C. 葡萄糖皮質素透過增加 MKP-1 表現及減少 MKP-1 降解而抑制 MAP 激酶(Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1. ) 歐洲分子生物學期刊(Embo J 2001); 20: 7108-16.

Kawakami A., Eguchi K. et al. 介白素-10 於類風溼性關節炎之滑膜細胞的抑制效果(Inhibitory effects of interleukin-10 on synovial cells of rheumatoid arthritis. )免疫學(Immumonolgy) 81(2), 252-9

(1997).

Kazanietz M.G. 開眼界：蛋白質激酶 C 同功酶非為巴豆酯癌症促進子之唯一受體(Eyes Wide Shut: protein kinase C isoenzymes are not the only receptors for the phorbol ester tumor promoters. ) 分子致癌學(Mol. Carcinog). 28, 5-12 (2000).

Keoffler H. P., Bar-Eli M., Territo M. C. 巴豆酯對在成熟之不同階段被抑制之人類骨髓白血病細胞株之分化之效應(Phorbol ester effect on differentiation of human myeloid leukemia cells lines blocked at different stages of maturation. .) 癌症研究(Cancer Res. 4)1, 919-926 (1981).

Kim S C, Hahn J S, Min Y H, Yoo N C, Ko Y W, and Lee W J. 人類急性白血病之細胞外訊號調節激酶之持續活化：活化 MEK、細胞外訊號調節激酶之過度表現、以及磷酸酶 PAC1 之減量調節之綜合角色(Constitutive activation of extracellular signal-regulated kinase in human acute leukemias: combined role of activation of MEK, hyperexpression of extracellular signal-regulated kinase, and downregulation of a phosphatase, PAC1. 血液(Blood) 1999; 93: 3893-9.

Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Jinnai I, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Oh H, Motoji T, Omoto E, Saito H, Ohno R, and Ueda R. 急性骨髓白血病中 FLT3 及 N-RAS 基因突變之預後指標 (Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. ) 血液(Blood) 1999; 93: 3074-80.

Kobayashi M., Okada N. et al. 人類牙齦纖維母細胞中之細胞內干擾素-1 $\alpha$  生成係藉由各種細胞激素而分別地調節 (Intracellular interleukin-1 alpha production in human gingival fibroblasts is differentially regulated by various cytokines. ) 牙科研究期刊(J Dent Res.) 78(4), 840-9 (1999).

Koeffler H. P. 巴豆雙酯誘發罹患粒細胞性白血病之病人的白血病母細胞的巨噬細胞分化 (Phorbol diester-induced macrophge differentiation of leukemic blasts from patients with human myelogenous leukemia). 臨床調查雜誌 (J. Clin. Invest.) 66, 1101-1108 (1980).

Kulkosky J., Merantz R. J. et al. 12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯：潛伏 HIV-1 表現量的活化顯示為具有潛力之 HAART 活化佐劑 (Prostratin: activation of latent HIV-1 expression suggested a potential inductive adjuvant therapy for HAART.) 血液 (Blood) 98 (10), 3006-3015 (2001).

Kudo M., Aoyama A., Ichimori S. and Fukunaga N. 腦梗塞之動物模式：大鼠自體血塊栓塞 (An animal model of cerebral infarction: homologous blood clot emboli in rats.) 中風 (Stroke) 13: 505-508 (1982)

Lebien T. W., Bollum F. J. et al. 非 T 淋巴細胞株、非 B 白血病細胞株之巴豆酯誘導分化：對人類淋巴原始細胞發展之模式 (Phorbol ester-induced differentiation of a non-T, non-B leudemic cell line: model for human lymphoid progenitor cell development.) 免疫學雜誌 (J Immunol.) 128(3), 1316-20 (1982).

Lehrman G., Hogue I. B., Palme S. et al. 體內潛伏 HIV-1 感染的消耗：概念性證明研究(Depletion of Latent HIV-V infection in vivo: a proof -of-concept study.) 柳葉刀(Lancet) 366 (9485), 523-524 (2005).

Lotem J., Sachs L. 藉由巴豆酯與腫瘤促進機制於小鼠與人類髓細胞性白血病細胞中正常分化的調節(Regulation of normal differentiation in mouse and human myeloid leukemia cells by phorbol esters and the mechanism of tumor promotion.) 國家科學院院刊(Pro. Natl. Acad. Sci.)76 5158-5162 (1979).

MD Iqbal Hossain Chowdhury et al. 巴豆酯 TPA 強烈抑制 HIV-1 誘導細胞間融合但增加病毒生成：蛋白激酶 C 路徑之可能關聯(The Phorbol Ester TPA Strongly Inhibits HIV-1 Induced Syncytia Formation but Enhances Virus Production: possible involvement of protein kinase C pathway.) 病毒學(Virology) 176, 126-132, (1990).

Marty, Ingrid et al., 藉由抑制凝血酶之膠原蛋白誘導關節炎的改善 (Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition.) 臨床調查雜誌(J Clin Invest.) 2001 March 1; 107(5): 631-640.

Meinhardt G, Roth J, and Totok G. 蛋白質激酶 C 活化調節前-以及抗-細胞凋亡訊號路徑(Protein kinase C activation modulates pro- and anti-apoptotic signaling pathways.)歐洲細胞生物學雜誌( Eur J Cell Biol 2000); 79: 824-33.

Meinhardt G., Roth J., Hass R. 蛋白激酶 C 之活化在同種細胞傳遞分化訊號路徑：分化及凋亡蛋白酶中介凋亡(Activation of protein

kinase C relays distinct signaling pathways in the same cell type: differentiation and caspase-mediated apoptosis.) 細胞凋亡分化 (Cell Death Differ.) 7, 795-803 (2000).

Milella M, Kornblau S M, Estrov Z, Carter B Z, Lapillonne H, Harris D, Konopleva M, Zhao S, Estey E, and Andreeff M. 急性骨髓白血病中 MEK/MAPK 訊號傳遞模組之治療標的 (Therapeutic targeting of the MEK/MAPK signal transduction module in acute myeloid leukemia.) 臨床研究雜誌 (J Clin Invest) 2001; 108: 851-9.

Mochty-Rosen D., Kauvar L. M. 調節蛋白激酶 C 訊號傳遞 (Modulating protein kinase C signal transduction.) 高級藥理學 (Adv. Pharmacol.) 44, 91-145 (1998).

Morgan M A, Dolp O, and Reuter C W. 在骨髓白血病細胞株中之有絲分裂活化蛋白質激酶激酶 (MEK-1/2) 之細胞週期依賴性活化以及藉由 RAS 訊號之抑制物誘導生長抑制及凋亡 (Cell-cycle-dependent activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MEK-1/2) in myeloid leukemia cell lines and induction of growth inhibition and apoptosis by inhibitors of RAS signaling.) 血液 (Blood) 2001; 97: 1823-34.

Nagasawa K., Chechgik B. E. et al. 藉由 12-O-十四烷醯巴豆醇-13-乙酸酯調節人類 T 細胞分化標記 (Modulation of human T-cell differentiation markers by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate.) 胸腺學 (Thymus.) 3(4-5), 307-18, (1981).

Nakao Y., Matsuda S. et al. 草本腫瘤促進子對人類胸腺淋巴芽細胞株矛盾之抗白血病效果 (Paradoxical anti-leukemic effects of

plant-derived tumor promoters on a human thymic lymphoblast cell line.) 國際癌症期刊(Int J Cancer) 30(6), 687-95 (1982).

Nakao Y., Matsuda S. et al. 人類 T 淋巴芽細胞株 HPB-ALL 之巴豆酯誘導分化(Phorbol ester-induced differentiation of human T-lymphoblastic cell line HPB-ALL.) 癌症研究(Cancer Res.) 42(9), 33843-50 (1982).

Newton A.C. 蛋白激酶 C：結構、功能及調節(Protein kinase C: structure, function and regulation.) 生物化學期刊(J. Biol. Chem.) 270, 28495-28499 (1995).

Niederman T. M. J., Ratner L. et al. 人類 T 細胞中第 I 型人類免疫缺陷病毒 Nef 蛋白質抑制劑 NF-KB 誘發 (Human Immunodeficiency Virus Type I Nef Protein Inhibits NF-KB Induction in Human T Cells.) 病毒學雜誌( J. Virology )66 (10), 6313-6219 (1992).

Norwell P., Shankey T. V. et al. 與給予絲裂黴素之正常細胞共同培養之慢性白血病 B 淋巴細胞的增生、分化以及細胞遺傳學 (Proliferation, differentiation and cytogenetics of chronic leukemic B lymphocytes cultured with mitomycin-treated normal cells. )血液 (Blood) 57(3), 444-51 (1981).

O'Banion M. K., Miller J. C. et al. 介白素-1  $\beta$  誘發初代小鼠星形膠質細胞培養之前列腺素 G/H 合成酶(環氧合酶-2)(Interleukin-1 beta induces prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase-2) in primary murine astrocyte cultures. ) 神經化學雜誌 (J Neurochem )66(6), 2532-40 (1996).

Okamura J., Geffand E. W., Letarte M. 慢性淋巴白血細胞對於巴豆酯之異質性 (Heterogeneity of the response of chronic lymphocytic leukemia cells to phorbol ester.) 血液 (Blood) 60(5), 1082-8 (1982).

Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. 罹患進階的人類免疫缺陷病毒感染的患者之發病率和死亡率下降。愛滋病門診研究者 (Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.) 新英格蘭醫學雜誌 (N Engl J Med. ) 338:853-860 (1998).

Palombella V J, Rando O J, Goldberg A L, and Maniatis T. 泛素-蛋白酶體路徑為切割 NF-kappa B1 前驅蛋白及活化 NF-kappa B 所需 (The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF-kappa B1 precursor protein and the activation of NF-kappa B.) 細胞 (Cell) 1994; 78: 773-85.

Persaud D., Theodore P., Siliciano R. F. et al. HIV 感染病童之休眠 CD4+ T 淋巴細胞之穩定的 HIV-1 病毒庫 (A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T lymphocytes in infected children. ) 臨床調查雜誌 (J. Clin. Invest.) 115 (7), 995-1003 (2000).

Platanias L C. Map 激酶訊號路徑及惡性血液疾病 (Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies.) 血液學 (Blood) 2003; 101: 4667-79.

Polliack A., Leizerowitz R., Korkesh A., Gurfel D., Gamliel H., Galili U. 體外 TPA 之暴露對於人類骨髓和淋巴白血病之分類的



協助(Exposure to TPA in vitro as an aid in the classification of blasts in human myelogenous and lymphoid leukemias.) 美國血液學雜誌(Am. J. Hematol.) 13, 199-211 (1982).

Redondo P., Garci-Foncillas J. et al. 藉由 buffomedil chlorhydrate 與 pentoxifylline 對於表現於人類角質形成細胞中之介白素-8 與 TNF- $\alpha$  之分化調節(Differential modulation of IL-8 and TNF-alpha expression in human keratinocytes by buffomedil chlorhydrate and pentoxifylline. ) 實驗皮膚科(Exp. Dermatol.) 6(4), 186-94 (1997).

Rosloniec EF, Cremer M, Kang A, Myers LK. 膠原蛋白誘發關節炎 (Collagen-induced arthritis.) In: Coligan JE, KruisbeekAM, MarguliesDH, ShevachEM, StroberW, editors. Current protocols in immunology. New York: John Wiley & Sons; 2001. p. 15.5.1.

Rovera G., Santoli D., Damsky C. 經巴豆酯處理之培養人類早幼粒細胞分化為巨噬類細胞(Human promyelocytic cells in culture differentiate into macrophage-like cells treated with a phorbol diester.) 國家科學院院刊(Pro. Natl. Acad. Sci.) 7, 2779-2783 (1979).

Rullas J., Alcamí J. et al. 週邊血液淋巴細胞中之接受器 (Receptors in peripheral blood lymphocytes.) 抗病毒治療(Antivir. Ther). 9 (4). 545-554 (2004).

Rwigema JC, Beck B, Wang W, Doemling A, Epperly MW, Shields D, Goff JP, Franicola D, Dixon T, Frantz MC, Wipf P, Tyurina Y, Kagan VE, Wang H, Greenberger JS. 發展粒線體標地小分子

輻射損傷緩和劑之兩種策略 Two strategies for the development of mitochondrion-targeted small molecule radiation damage mitigators. 國際放射腫瘤學\*生物學\*物理(Int J Radiat Oncol Biol Phys.) 2011 Jul 1;80(3):860-8.

Epub 2011 Apr 13 Sahar El-Mekkawy et .al. 從巴豆之種子提煉之巴豆酯以抗 HIV-1(Anti-HIV-1 phorbol esters from the seeds of *Croton tiglium*.) 植物化學(Phytochemistry) 53, 457-464 (2000).

Schaar D, Goodell L, Aisner J, Cui XX, Han ZT, Chang R, Martin J, Grospe S, Dudek L, Riley J, Manago J, Lin Y, Rubin EH, Conney A, Strair RK. 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯用於復發/難治性惡性腫瘤病人之第 I 其臨床試驗(A phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate for patients with relapsed/refractory malignancies.)

Scheinman R I, Cogswell P C, Lofquist A K, and Baldwin A S, Jr. IkappaBalpha 於糖皮質激素所調解之免疫抑制之轉錄活化角色 (Role of Transcriptional Activation of IkappaBalpha in Mediation of Immunosuppression by Glucocorticoids.)科學( Science) 1995; 270: 283-286.

Shkolnick T., Schlossman S. F., Griffin J. D. 急性未分化型白血病：藉由巴豆酯之部分分化之誘發 (Acute undifferentiated leukemia: induction of partial differentiation by phorbol ester.)白血病研究( Leuk. Res.) 9, 11-17 (1985).

Shwarz M. et .al. 藉由單株抗體刺激 T 細胞之高產量 IL-10(High-level IL-10 production by monoclonal

antibody-stimulated human T cells)免疫學.( Immunology )86, 364-371 (1995).

Siliciano J. D., Siliciano R. F. et al. 確認 HIV-1 潛伏病毒庫在休眠 CD4+ T 細胞之穩定度的長期隨訪研究 Longterm follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med. 9(6) 727-728 (2003).

Staber P B, Linkesch W, Zauner D, Beham-Schmid C, Guelly C, Schauer S, Sill H, and Hoefler G. 近期急性髓細胞性白血病之基因表現之常見的改變與增加的增生作用(Common alterations in gene expression and increased proliferation in recurrent acute myeloid leukemia. )致癌基因(Oncogene )2004; 23: 894-904.

Steube K. G., Meyer C., Drexler H. G. 人類癌化細胞之造血細胞激素的持續性排泄與其因介白素 -1 與巴豆酯而活化調節 (Constitutive excretion of hematopoietic cytokines by human carcinoma cell lines and its up-regulation by interleukin-1 and phorbol ester.) 腫瘤報告(Oncol. Rep. )6(20), 427-32 (1999).

Strair R K, Schaar D, Goodell L, Aisner J, Chin K V, Eid J, Senzon R, Cui X X, Han Z T, Knox B, Rabson A B, Chang R, and Conney A. 給予罹患惡性血液疾病病人巴豆酯：12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯之第 I 其臨床試驗之初步結果(Administration of a phorbol ester to patients with hematological malignancies: preliminary results from a phase I clinical trial of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate).臨床癌症研究( Clin Cancer Res) 2002; 8: 2512-8

Sumitomo M, Shen R, Goldberg J S, Dai J, Navarro D, and Nanus D M. 中性肽鏈內切酶促進胰臟癌細胞中巴豆酯藉由抑制神經肽誘導的蛋白激酶 C $\Delta$  降解而誘發之細胞凋亡(Neutral endopeptidase promotes phorbol ester-induced apoptosis in prostate cancer cells by inhibiting neuropeptide-induced protein kinase C delta degradation.) 癌症研究( Cancer Res) 2000; 60: 6590-6.

Totterman T. H., Nilsson K., Sundstrom C. 巴豆酯誘發之淋巴白血病細胞的分化(Phorbol ester-induced differentiation of chronic lymphocytic leukaemia cells. )自然(Nature )288(5787), 176-8 (1980)

Towatari M, Iida H, Tanimoto M, Iwata H, Hamaguchi M, and Saito H. 急性白血病細胞之絲裂原活化蛋白激酶路徑的持續性活化(Constitutive activation of mitogen-activated protein kinase pathway in acute leukemia cells. )白血病(Leukemia )1997; 11: 479-84.

Van Duuren, B.L. 兩階段癌化現象之腫瘤促進劑(Tumor-promoting agents in two-stage carcinogenesis). 進階實驗之腫瘤研究(Prog. Exp. Tumor Res.) 11, 31-68 (1969).

Williams S. W. et al. 12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯藉由活化 NF- KB 而對抗 HIV 的潛伏(Prostratin Antagonize HIV Latency by Activating NF- KB.) 生物化學期刊(J. Biol. Chem.) 279, 42008-42017 (2004).

Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Koder Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Saito K, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Saito H, Ueda R,

Ohno R, and Naoe T. 於人體的血液系統惡性腫瘤中之 FLT3A 活化循環與 D835 的突變活化(Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies.)血液( Blood) 2001; 97: 2434-9.

YIP, Y.K. et al. 藉由二萜酯激發人類  $\gamma$  干擾素生成(Stimulation of human gamma interferon production by diterpene esters.) 感染及免疫學(Infection and Immunity) 34(1) 131-139 (1981).

Zhao J., Sharma Y., Agarwal R. 類黃酮的抗氧化劑水飛薊對 12-O-十四烷醯巴豆醇 13-乙酸酯引導之抗氧化劑及發炎酶之調節以及環氧合酶 2 及白介素- $I\alpha$  在 SENCAR 老鼠表皮之表現之顯著抑制：於避免第 1 階段腫瘤擴散之跡象(Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes and cyclooxygenase2 and interleukin-I alpha expression in SENCAR mouse epidermis: implications in the prevention of stage 1 tumor promotion.) 分子致癌學(Mol Carcinog.) 26(4), 321-33 (1999).

### 【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

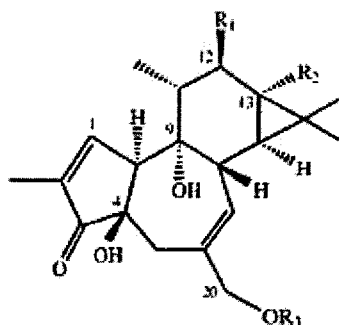
【序列表】(請換頁單獨記載)

無



## 申請專利範圍

1. 一種治療或預防哺乳類個體之腫瘤的方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

群組， $R_3$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物

所組成之群組；且該方法包含給予至少一次要或輔助治療

劑，其與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物於組合配方或協同

治療中有效於治療或避免該哺乳類個體之該腫瘤。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



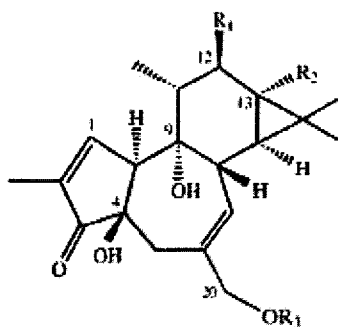
$\text{—O—C(=O)—C}_1\text{—C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  爲  $\text{—O—C(=O)—}$  低級烷基，且  $R_3$  爲氫。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該巴豆酯爲巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該巴豆酯爲 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地介白素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普

賽、地塞米松、及三水楊酸膽鹼鎂所組成之群組。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中兩種次要或輔助治療劑係給予至該哺乳類個體。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之方法，其中該兩種次要或輔助治療劑係為地塞米松及三水楊酸膽鹼鎂。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10 至 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 150 至 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
11. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該腫瘤係由一惡性血液疾病及一骨髓疾病所導致。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之方法，其中該惡性血液疾病及該骨髓疾病為一白血病。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中該白血病為一急性骨髓性白血病。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該腫瘤為一實質固態腫瘤。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該腫瘤為一復發性腫瘤。
16. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該腫瘤為難以治癒的。
17. 一種用於預防或治療哺乳類個體之腫瘤疾病之一或多種症

狀或狀況之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物；且該方法包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或避免該哺乳類個體之該腫瘤疾病之該症狀。

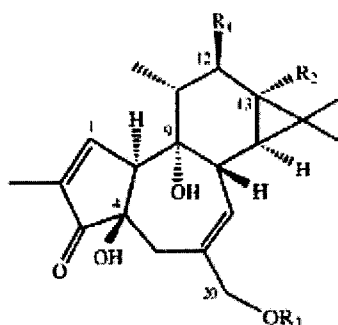
18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

- 19.如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。
- 20.如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
- 21.如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。
- 22.如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由：阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地介白素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松、及三水楊酸膽鹼鎂所組成之群組。

23.如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中該腫瘤疾病之該一或多種症狀或狀況為貧血、慢性疲勞、過度或容易出血、容易瘀血、呼吸急促、瘀斑、經常發燒、牙齦腫痛、傷口癒合緩慢、骨骼和關節不適、反復感染、消瘦、皮膚搔癢、盜汗、淋巴結腫大、發熱、腹痛和不適、視力干擾、咳嗽、食慾不振、胸痛、吞嚥困難、腫脹、頻尿、排尿困難、憋尿困難、尿量薄弱或中斷、排尿痛苦或有灼熱感、勃起困難、射精疼痛、血尿或血精、經常疼痛或僵硬、或無力。

24.一種使罹患腫瘤疾病之哺乳類個體緩解之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

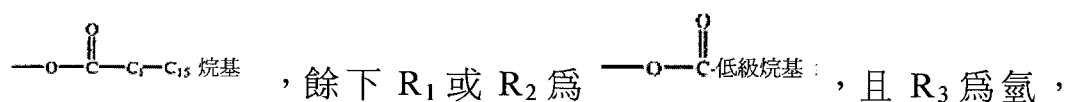
群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物；且

該方法包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式

I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於使

該哺乳類個體緩解。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

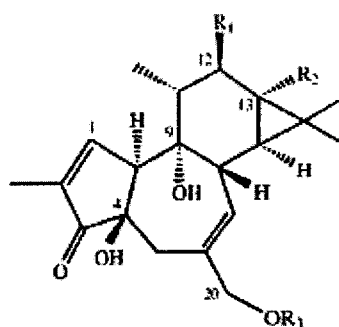


且該至少一次要或輔助治療劑在與化學式 I 之該巴豆酯或衍

生物之組合配方或協同治療中有效於使該哺乳類個體緩解。

26. 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

- 27.如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
- 28.如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。
- 29.如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由：阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地介白素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松、及三水楊酸膽鹼鎂所組成之群組。
- 30.一種誘使罹患腫瘤疾病之哺乳類個體之腫瘤凋亡之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $\text{—O—C(=O)—烷基}$ 、 $\text{—O—C(=O)—低級烯基}$ 、

$\text{—O—C}(=\text{O})\text{—C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—C}_6\text{H}_4$  及其經取代之衍生物所組成之

群組， $\text{R}_3$  係為氫、 $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—低級烯基}$  及其經取代之衍生物；且

該方法包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式

I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於誘

使該哺乳類個體之該腫瘤凋亡。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述之方法，其中  $\text{R}_1$  或  $\text{R}_2$  為

$\text{—O—C}(=\text{O})\text{—C}_1\text{—C}_{15}$  烷基，餘下  $\text{R}_1$  或  $\text{R}_2$  為  $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—低級烷基}$ ，且  $\text{R}_3$  為氫，

且該至少一次要或輔助治療劑在與化學式 I 之該巴豆酯或衍

生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該哺乳類

個體之惡性腫瘤。

32. 如申請專利範圍第 30 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-



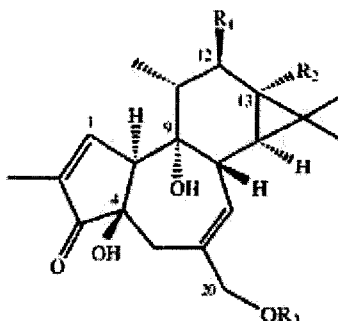
當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

33.如申請專利範圍第 30 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

34.如申請專利範圍第 30 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時地、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

35.如申請專利範圍第 34 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由：阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地介白素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松、及三水楊酸膽鹼鎂所組成之群組。

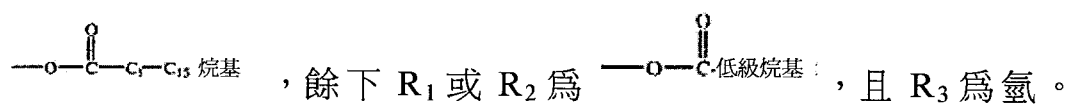
36.一種預防或治療哺乳類個體之腫瘤疾病之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物；且包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物於組合配方中有效於治療或預防該哺乳類個體之該腫瘤疾病。

37. 如申請專利範圍第 36 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

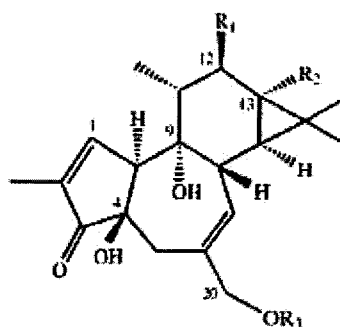


38. 如申請專利範圍第 36 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇

-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

39. 如申請專利範圍第 36 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
40. 如申請專利範圍第 36 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由：阿黴素、維生素 D3、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷、道紅鏈絲菌素、環磷醯胺、吉妥單抗、伊達比星、硫醇嘌呤、米托蒽醌、硫鳥嘌呤、阿地介白素、天門冬醯胺酶、卡鉑、依妥普賽磷酸鹽、氟達拉賓、胺甲葉酸、依妥普賽、地塞米松、及三水楊酸膽鹼鎂所組成之群組。
41. 如申請專利範圍第 36 項所述之組合物，其中該組合物包含至少兩種次要或輔助治療劑。
42. 如申請專利範圍第 41 項所述之組合物，其中該至少兩種次要或輔助治療劑係為地塞米松及三水楊酸膽鹼鎂。
43. 一種預防或治療在哺乳類個體之化學治療中之一或多種副作用之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫

藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

44. 如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

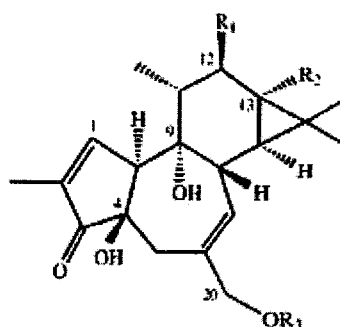
$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15} \text{ 烷基}$ ，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

45. 如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-

三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

46. 如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
47. 如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該化學治療對該哺乳類個體之該副作用。
48. 如申請專利範圍第 47 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。
49. 如申請專利範圍第 48 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由培非格司亭、紅血球生成素(epoietin alfa)、長效紅血球生成素(darbepoetin alfa)、阿崙膦酸鈉、利塞膦酸鹽、伊班膦酸鹽、G-CSF、5-HT<sub>3</sub> 接收器拮抗劑、NK1 拮抗劑、奧氮平、類固醇、多巴胺拮抗劑、血清張力素拮抗劑、苯重氮基鹽、阿瑞匹坦、及大麻鹼所組成之群組。
50. 如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu$ g 至約 1500  $\mu$ g 之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

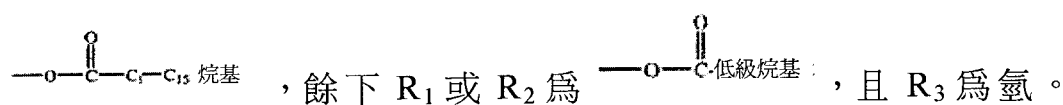
- 51.如申請專利範圍第 50 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125 $\mu$ g 至約 500  $\mu$ g 之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
- 52.如申請專利範圍第 43 項所述之方法，其中該化學治療之該一或多種副作用為脫髮、噁心、嘔吐、食慾不振、酸脹、嗜中性粒細胞減少、貧血、血小板減少、頭暈、乏力、便秘、口腔潰瘍、皮膚搔癢、脫皮、神經和肌肉麻瘋、聽覺改變、體重減輕、腹瀉、免疫抑制、瘀青、傾向容易出血、心臟損傷、肝功能損害、腎損害、眩暈或腦病變。
- 53.一種預防或治療在哺乳類個體之化學治療中之一或多種副作用之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $\text{—O—C(=O)—}$ 烷基、 $\text{—O—C(=O)—}$ 低級烯基、 $\text{—O—C(=O)—}$ 苯基、 $\text{—O—C(=O)—}$ 苄基 及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $\text{—O—C(=O)—}$ 低級烯基 及其經取代之衍生物。

54. 如申請專利範圍第 53 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



55. 如申請專利範圍第 53 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

56. 如申請專利範圍第 53 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

57. 如申請專利範圍第 53 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該哺乳類個體之該化學治療之該副作用。

58. 如申請專利範圍第 57 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑係為培非格司亭、紅血球生成素、長效紅血球



- 

其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 係選自由氫、、、

及其經取代之衍生物所組成之



群組， $R_3$  係為氫、 $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

61. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$\text{—O—C}(=\text{O})\text{—C}_1\text{—C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

62. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

63. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

64. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該放射線治療對該哺乳類個體之該副作用。

65. 如申請專利範圍第 64 項所述之方法，其中該至少一次要或

輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

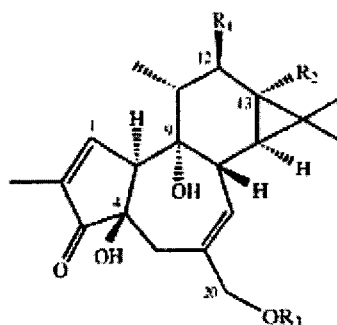
66.如申請專利範圍第 65 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係選自由類固醇、氮磷汀、洗必太、苧達明、斯克拉非、KGF、帕利夫明、Cu/Zn 超氧化物歧化酶、介白素 11 或前列腺素所組成之群組。

67.如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該放射線治療之該一或多種副作用為濕性脫皮、疼痛、腹瀉、噁心、嘔吐、食慾不振、便秘、皮膚搔癢、脫皮、嘴和喉嚨潰瘍、水腫、不孕、纖維化、脫毛、或粘膜乾燥。

68.如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

69.如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

70.一種預防或治療在哺乳類個體之放射線治療中之一或多種副作用之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

71. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15} \text{ 烷基}$ ，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

72. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸

酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

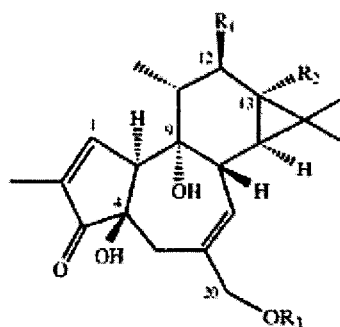
73. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

74. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該哺乳類個體之該放射線治療之該副作用。

75. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其中該一或多種次要或輔助治療劑係為類固醇、氮磷汀、洗必太、苧達明、斯克拉非、KGF、帕利夫明、Cu/Zn 超氧化物歧化酶、介白素 11 或前列腺素。

76. 如申請專利範圍第 70 項所述之組合物，其中該放射線治療之該一或多種副作用為濕性脫皮、疼痛、腹瀉、噁心、嘔吐、食慾不振、便秘、皮膚搔癢、脫皮、嘴和喉嚨潰瘍、水腫、不孕、纖維化、脫毛、或粘膜乾燥。

77. 一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種中風後遺症之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

78. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

79. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇

-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

80. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

81. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該哺乳類個體之該中風後遺症。

82. 如申請專利範圍第 81 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

83. 如申請專利範圍第 81 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為組織胞漿素原活化劑、抗凝血劑，他汀類藥物、血管收縮素 II 接收器阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 $\beta$ -受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或利尿劑。

84. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其更包含結合化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之一外科手術以治療或預防該哺乳類個體之該中風後遺症。

85. 如申請專利範圍第 84 項所述之方法，其中該外科手術為頸動脈內膜切除術、血管成形術、支架置入術、開顱手術、經血管內栓塞治療、或卵圓孔未閉封閉。

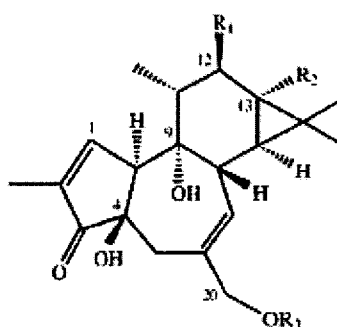
86. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中該一或多種中風

後遺症為癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、或衝動。

87.如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10 $\mu$ g 至約 1500  $\mu$ g 之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

88.如申請專利範圍第 87 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125 $\mu$ g 至約 500  $\mu$ g 之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

89.一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種中風後遺症之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



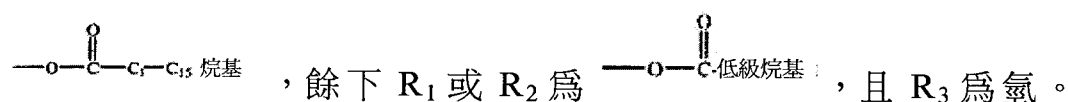
化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

90. 如申請專利範圍第 89 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



91. 如申請專利範圍第 90 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

92. 如申請專利範圍第 90 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

93. 如申請專利範圍第 90 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該哺乳類個體之該中風後遺症。

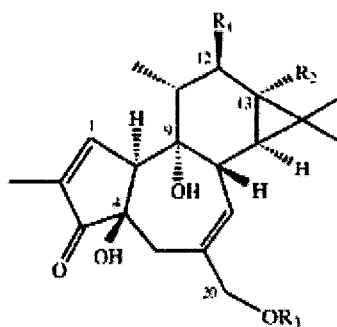
94. 如申請專利範圍第 90 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為組織胞漿素原活化劑、抗凝血劑，他汀類藥物、血管收縮素 II 接收器阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制



劑、 $\beta$ -受體阻斷劑、鈣通道阻斷劑或利尿劑。

95. 如申請專利範圍第 90 項所述之組合物，其中該一或多種中風後遺症為癱瘓、空間障礙、判斷力降低、左側忽視、記憶力減退、失語、協調和平衡問題、噁心、嘔吐、認知功能障礙、知覺障礙、定向障礙、同側偏盲、或衝動。

96. 一種治療或預防在哺乳類個體之一或多種帕金森症症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



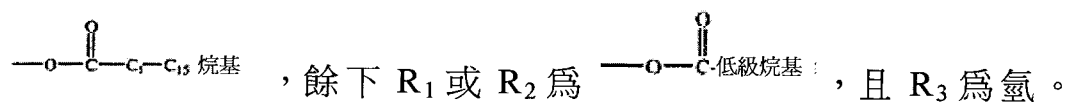
化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

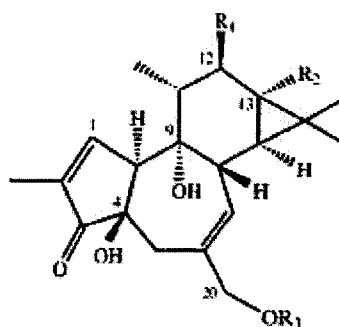
群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

97. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



98. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。
99. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
100. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防一或多種帕金森症症狀。
101. 如申請專利範圍第 100 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

102. 如申請專利範圍第 100 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為左旋多巴、卡比多巴、吡哆醇、希利治林、雷沙吉蘭、託卡朋、多巴胺受體拮抗劑、MAO-B 抑制劑、金剛烷胺、或抗膽鹼藥物。
103. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其更包含結合化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之一外科手術以治療或預防該哺乳類個體之該帕金森氏症症狀。
104. 如申請專利範圍第 103 項所述之方法，其中該外科手術為一深層腦部刺激與一病灶成形。
105. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中該一或多種帕金森氏症症狀為靜止顫抖、僵硬、運動遲緩、僵直、語言障礙、認知功能障礙、失智、情緒障礙、嗜睡、失眠以及姿勢不穩。
106. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
107. 如申請專利範圍第 96 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
108. 一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種帕金森氏症症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之

群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

109. 如申請專利範圍第 108 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

110. 如申請專利範圍第 108 項所述之組合物，其中該巴豆酯為

巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、

12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

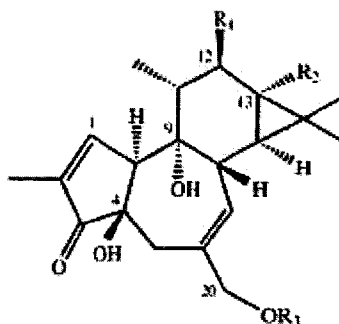
111. 如申請專利範圍第 108 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

112. 如申請專利範圍第 108 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該哺乳類個體之該帕金森氏症症狀。

113. 如申請專利範圍第 112 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為左旋多巴、卡比多巴、吡哆醇、希利治林、雷沙吉蘭、託卡朋、多巴胺受體拮抗劑、MAO-B 抑制劑、金剛烷胺、或抗膽鹼藥物。

114. 如申請專利範圍第 108 項所述之組合物，其中該一或多種帕金森氏症症狀為靜止顫抖、僵硬、運動遲緩、僵直、語言障礙、認知功能障礙、失智、情緒障礙、嗜睡、失眠以及姿勢不穩。

115. 一種治療或預防在哺乳類個體之一或多種前列腺肥大症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

116. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

117. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆

醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

118. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

119. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該一或多種前列腺肥大症狀。

120. 如申請專利範圍第 119 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

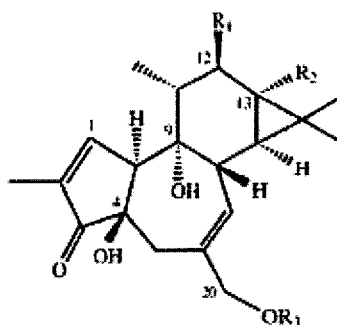
121. 如申請專利範圍第 119 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為柔沛、適尿通、鹽酸四喃唑嗪、多沙唑嗪、坦索羅辛或  $\alpha$  受體阻斷劑。

122. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其更包含結合化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之一外科手術以治療或預防該哺乳類個體之該前列腺肥大症狀。

123. 如申請專利範圍第 122 項所述之方法，其中該外科手術為經尿道切除前列腺術、經尿道前列腺切開術、雷射手術、或前列腺切除術。

124. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
125. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
126. 如申請專利範圍第 115 項所述之方法，其中該一或多種前列腺肥大症狀為排尿結束時滴漏、尿液滯留、膀胱排空不完全、尿失禁、頻尿、排尿疼痛、血尿、排尿緩慢或延遲、尿流忽停忽啓、排尿需使勁、尿流微弱、突然尿急。
127. 一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種前列腺肥大症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，

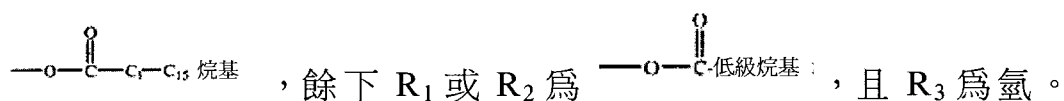




化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

128. 如申請專利範圍第 127 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



129. 如申請專利範圍第 127 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆

醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

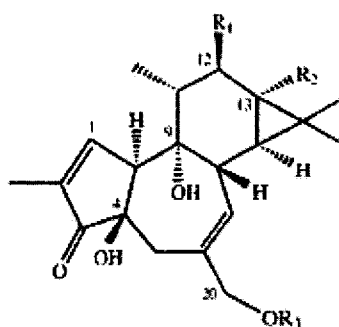
130. 如申請專利範圍第 127 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

131. 如申請專利範圍第 127 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該前列腺肥大症狀。

132. 如申請專利範圍第 131 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為柔沛、適尿通、鹽酸四喃唑嗪、多沙唑嗪、坦索羅辛或  $\alpha$  受體阻斷劑。

133. 如申請專利範圍第 131 項所述之組合物，其中該一或多種前列腺肥大症狀為排尿結束時滴漏、尿液滯留、膀胱排空不完全、尿失禁、頻尿、排尿疼痛、血尿、排尿緩慢或延遲、尿流忽停忽啓、排尿需使勁、尿流微弱、突然尿急。

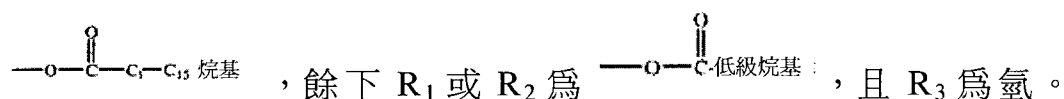
134. 一種治療或預防在哺乳類個體之一或多種類風濕性關節炎症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{低級烷基}$  及其經取代之衍生物。

135. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



136. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆

醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

137. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

138. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該一或多種類風濕性關節炎症狀。

139. 如申請專利範圍第 138 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

140. 如申請專利範圍第 139 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為非類固醇抗炎藥物、類固醇、疾病修飾抗風濕藥物、免疫抑制劑、TNF- $\alpha$  抑制劑、阿達木單抗、硫唑嘌呤、氫喹寧、羥氫喹、環孢素、D-青黴胺、依那西普、戈利木單抗、金製劑、英夫利昔單抗、來氟米特、胺甲葉酸、米諾環素、磺胺藥物、阿那白滯素、阿巴西普、利妥昔單抗、或介白素-6 受體拮抗劑。

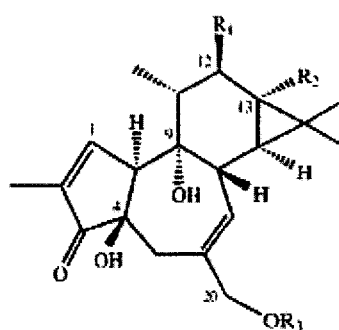
141. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該一或多種類風濕性關節炎症狀為關節疼痛、晨僵、手臂的皮膚下組織凹凸不平、疲勞、能量的耗損、食慾不振、低燒、肌肉和關節

酸痛。

142. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

143. 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

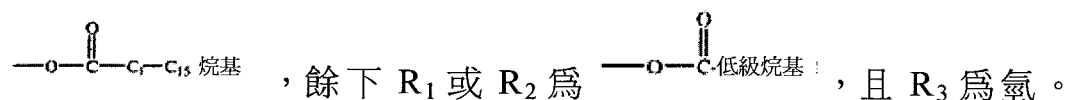
144. 一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種類風濕性關節炎症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

145. 如申請專利範圍第 144 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



146. 如申請專利範圍第 144 項所述之組合物，其中該巴豆酯為巴豆醇-13-丁酸酯、巴豆醇-12-癸酸酯、巴豆醇-13-癸酸酯、巴豆醇-12,13-二乙酸酯、巴豆醇-13,20-二乙酸酯、巴豆醇-12,13-二苯甲酸酯、巴豆醇-12,13-二丁酸酯、巴豆醇-12,13-二癸酸酯、巴豆醇-12,13-二己酸酯、巴豆醇-12,13-二丙酸酯、巴豆醇-12-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-13-肉豆蔻酸酯、巴豆醇-12,13,20-三乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-當歸酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-異丁酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-苯乙酸酯-20-乙酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-四癸酸酯、巴豆醇-12-順芷酸酯-13-癸酸酯、12-脫氧巴豆醇-13-乙酸酯、巴豆醇-12-乙酸酯、或巴豆醇-13-乙酸酯。

147. 如申請專利範圍第 144 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

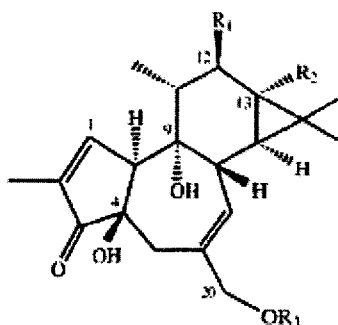
148. 如申請專利範圍第 144 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該類風濕性關節炎症狀。

149. 如申請專利範圍第 148 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為非類固醇抗炎藥物、類固醇、疾病修飾抗風濕藥物、免疫抑制劑、TNF- $\alpha$  抑制劑、阿那白滯素、阿巴西普、阿達木單抗、硫唑嘌呤、氯喹寧、羥氯喹、環孢素、D-青黴胺、依那西普、戈利木單抗、金製劑、英夫利昔單抗、

來氟米特、胺甲葉酸、米諾環素、磺胺藥物、利妥昔單抗、或介白素-6 受體拮抗劑。

150. 如申請專利範圍第 144 項所述之組合物，其中該一或多種類風濕性關節炎症狀為關節疼痛、晨僵、手臂的皮膚下組織凹凸不平、疲勞、能量的耗損、食慾不振、低燒、肌肉和關節酸痛。

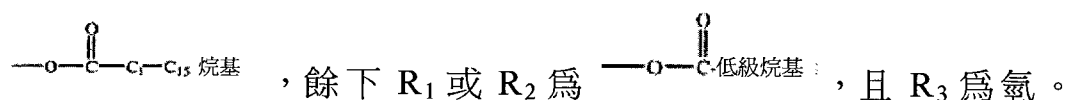
151. 一種治療或預防在哺乳類個體之一或多種重症肌無力症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

152. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



153. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

154. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該一或多種重症肌無力症狀。

155. 如申請專利範圍第 154 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

156. 如申請專利範圍第 154 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為抗乙酰膽鹼酵素劑、皮質類固醇、或免疫抑制劑。

157. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其中該一或多種重症肌無力症狀為眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、發音障礙。

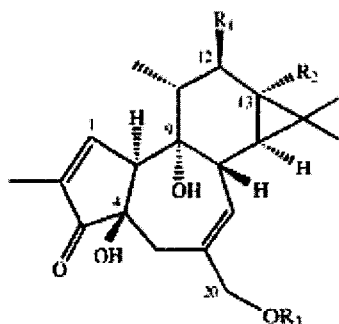
158. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

159. 如申請專利範圍第 151 項所述之方法，其中該有效劑量包



含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

160. 一種預防或治療在哺乳類個體之一或多種重症肌無力症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

161. 如申請專利範圍第 160 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{15} \text{ 烷基}$ ，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

162. 如申請專利範圍第 160 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

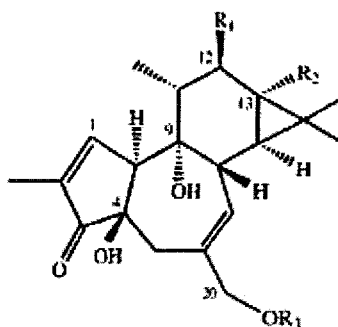
163. 如申請專利範圍第 160 項所述之組合物，其更包含至少一

次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該重症肌無力症狀。

164. 如申請專利範圍第 163 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為抗乙醯膽鹼酵素劑、皮質類固醇、或免疫抑制劑。

165. 如申請專利範圍第 160 項所述之組合物，其中該一或多種重症肌無力症狀為眼瞼下垂、複視、言語障礙、易疲勞、肌肉無力、吞嚥困難、發音障礙。

166. 一種治療或預防在哺乳類個體之腎臟疾病症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

167. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



168. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

169. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該腎臟疾病症狀。

170. 如申請專利範圍第 169 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。

171. 如申請專利範圍第 169 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑為抗膽鹼藥物、局部雌激素、伊米胺(imipramine)或杜洛西汀(duloxetine)。

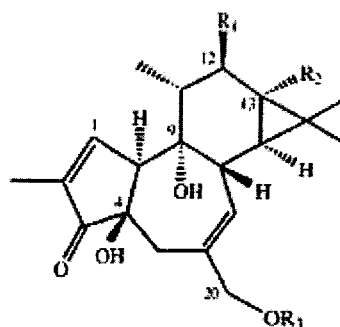
172. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其中該腎臟疾病症狀為尿失禁、排尿量增加、尿毒症、或少尿。

173. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

174. 如申請專利範圍第 166 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。

物。

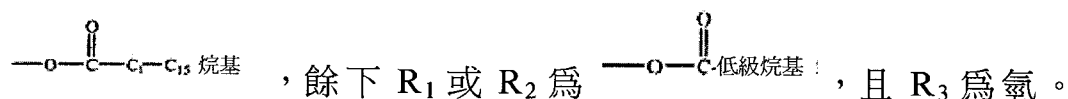
175. 一種預防或治療在哺乳類個體之腎臟疾病症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{萘基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

176. 如申請專利範圍第 175 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為



177. 如申請專利範圍第 175 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

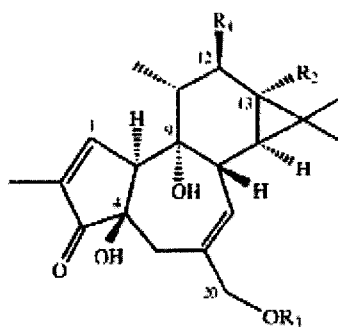
178. 如申請專利範圍第 175 項所述之組合物，其更包含至少一

次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該腎臟疾病症狀。

179. 如申請專利範圍第 178 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為抗膽鹼藥物、局部雌激素、伊米胺或杜洛西汀。

180. 如申請專利範圍第 175 項所述之組合物，其中該腎臟疾病症狀為尿失禁、排尿量增加、尿毒症、或少尿。

181. 一種治療或預防在哺乳類個體之尿失禁症狀之方法，其包含將化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量給予至該哺乳類個體，



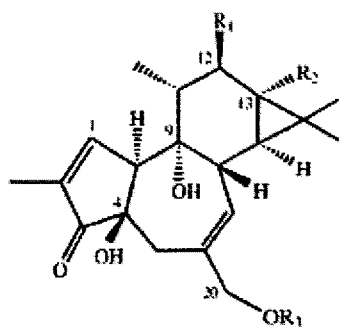
化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

182. 如申請專利範圍第 181 項所述之方法，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$\text{—O—C}(=\text{O})\text{—C}_1\text{—C}_{15}$  烷基，餘下  $\text{R}_1$  或  $\text{R}_2$  爲  $\text{—O—C}(=\text{O})\text{—}$  低級烷基，且  $\text{R}_3$  爲氫。

183. 如申請專利範圍第 181 項所述之方法，其中該巴豆酯爲 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。
184. 如申請專利範圍第 181 項所述之方法，其更包含給予至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方或協同治療中有效於治療或預防該尿失禁症狀。
185. 如申請專利範圍第 184 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑係依一協同給藥計畫而在該巴豆酯給予至該哺乳類個體同時、在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之前、或在該巴豆酯給予至該哺乳類個體之後給予至該哺乳類個體。
186. 如申請專利範圍第 184 項所述之方法，其中該至少一次要或輔助治療劑爲抗膽鹼藥物、局部雌激素、伊米胺或杜洛西汀。
187. 如申請專利範圍第 181 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 10  $\mu\text{g}$  至約 1500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
188. 如申請專利範圍第 181 項所述之方法，其中該有效劑量包含每天約 125  $\mu\text{g}$  至約 500  $\mu\text{g}$  之化學式 I 之該巴豆酯或衍生物。
189. 一種預防或治療在哺乳類個體之尿失禁症狀之組合物，其包含化學式 I 之巴豆酯或衍生物、或其醫藥上可接受之鹽類、同分異構物、鏡像異構物、溶劑合物、水合物、同質多晶形物、或前驅藥物之一有效劑量，



化學式 I

其中  $R_1$  及  $R_2$  係選自由氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苯基}$ 、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{苄基}$  及其經取代之衍生物所組成之群組， $R_3$  係為氫、 $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烯基}$  及其經取代之衍生物。

190. 如申請專利範圍第 189 項所述之組合物，其中  $R_1$  或  $R_2$  為

$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_1-\text{C}_{13}$  烷基，餘下  $R_1$  或  $R_2$  為  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{低級烷基}$ ，且  $R_3$  為氫。

191. 如申請專利範圍第 189 項所述之組合物，其中該巴豆酯為 12-O-十四烷醯基巴豆醇-13-乙酸酯。

192. 如申請專利範圍第 189 項所述之組合物，其更包含至少一次要或輔助治療劑，其在與化學式 I 之該巴豆酯或衍生物之組合配方中有效於治療或預防該尿失禁症狀。

193. 如申請專利範圍第 192 項所述之組合物，其中該至少一次要或輔助治療劑為抗膽鹼藥物、局部雌激素、伊米胺或杜洛西汀。

圖式

無