



(21) 申請案號：109140455 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 19 日  
 (51) Int. Cl. : *A61K36/074 (2006.01)* *A61K31/575 (2006.01)*  
*A61P1/16 (2006.01)* *A61P3/00 (2006.01)*  
 (30) 優先權：2019/11/20 美國 62/937,964  
 (71) 申請人：耶魯大學 (美國) YALE UNIVERSITY (US)  
 美國  
 (72) 發明人：鄭 永齊 CHENG, YUNGCHI (US) ; 林 嶸 LAM, WING (US)  
 (74) 代理人：邱珍元  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：4 共 42 頁

## (54) 名稱

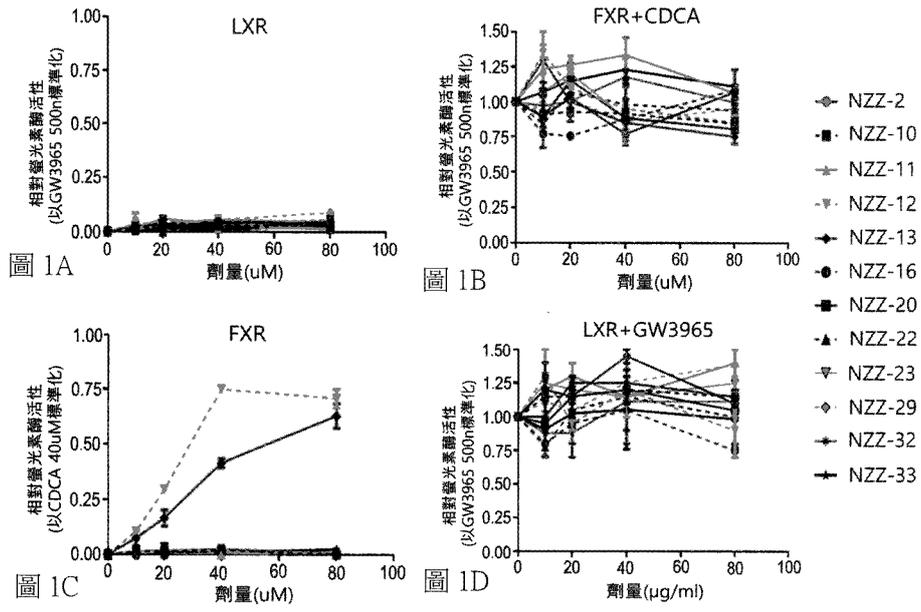
誘導或增強經法尼醇 X 受體 (FXR) 介導之轉錄反應的方法

## (57) 摘要

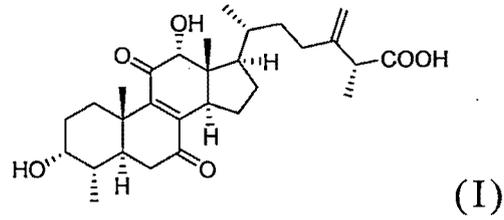
本揭示提供一種在所需受試者中治療及病或病症的方法，其藉由投予該受試者治療有效量之包含自牛樟芝 (*Antrodia cinnamomea*; *Antrodia camphorate*) 所獲得之至少一種可選擇的法尼醇 X 受體 (FXR) 激動劑的萃取物。該疾病或病症包括肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

The disclosure provides a method of treating disease or disorder in a subject in need thereof by administering a therapeutically effective amount of an extract comprising at least one selective Farnesoid X receptor (FXR) agonist obtained from *Antrodia cinnamomea* (*Antrodia camphorate*) to the subject. The disease or the disorder includes liver disease, obesity, diabetes, diarrhea, abdominal pain, hypertension, itchy skin, liver cancer, hepatitis, biliary cholangitis, nonalcoholic steatohepatitis, primary sclerosing cholangitis, inflammation, and fibrosis.

指定代表圖：



特徵化學式：



**【發明摘要】**

**【中文發明名稱】** 誘導或增強經法尼醇X受體(FXR)介導之轉錄反應的方法

**【英文發明名稱】** METHODS OF INDUCING OR ENHANCING FARNESOID X RECEPTOR (FXR)-MEDIATED TRANSCRIPTIONAL RESPONSE

**【中文】**

本揭示提供一種在所需受試者中治療及病或病症的方法，其藉由投予該受試者治療有效量之包含自牛樟芝(*Antrodia cinnamomea*; *Antrodia camphorate*)所獲得之至少一種可選擇的法尼醇X受體(FXR)激動劑的萃取物。該疾病或病症包括肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

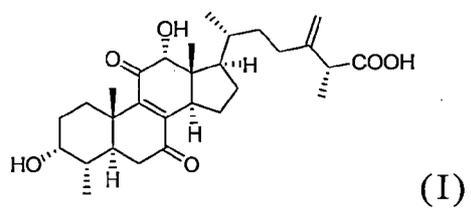
**【英文】**

The disclosure provides a method of treating disease or disorder in a subject in need thereof by administering a therapeutically effective amount of an extract comprising at least one selective Farnesoid X receptor (FXR) agonist obtained from *Antrodia cinnamomea* (*Antrodia camphorate*) to the subject. The disease or the disorder includes liver disease, obesity, diabetes, diarrhea, abdominal pain, hypertension, itchy skin, liver cancer, hepatitis, biliary cholangitis, nonalcoholic steatohepatitis, primary sclerosing cholangitis, inflammation, and fibrosis.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 誘導或增強經法尼醇X受體(FXR)介導之轉錄反應的方法

【英文發明名稱】 METHODS OF INDUCING OR ENHANCING FARNESOID X RECEPTOR (FXR)-MEDIATED TRANSCRIPTIONAL RESPONSE

### 【技術領域】

【0001】 本申請案主張美國臨時申請案第 62/937,964 號，發明名稱「誘導或增強法尼醇 X 受體(FXR)介導之轉錄反應的方法」(2019 年 11 月 20 日申請)之優先權，其之揭示藉由引用將其整體併入本文中。

【0002】 本案係關於誘導或增強法尼醇 X 受體(FXR)介導之轉錄反應的方法。

### 【先前技術】

【0003】 法尼醇 X 受體(Farnesoid X receptor, FXR)屬於核受體家族。FXR 被歸類為核膽汁酸受體，因為其內源性配體是膽汁酸，舉例而言，例如鵝去氧膽酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和膽酸，FXR 在肝、腸、腎和腎上腺中具有高表現。在其非活性形式，FXR 與類維生素 A 酸 X 受體(Retinoid X receptor, RXR)形成異源二聚體，與 DNA(具有共通序列 AGGTCANTGACCT (SEQ ID NO: 1))結合，並與共抑制劑複合。當 FXR 與其配體結合時，共活化劑替代共抑制劑，並促進 FXR-RXR 二聚體的活性，從而直接或間接開啟與膽汁酸合成和轉運、脂質代謝及葡萄糖穩態相關的基因。

【0004】 FXR 激動劑被認為對於治療肝病、肥胖症和糖尿病具有治療價值，因此，本領域需要開發可用作 FXR 激動劑的分子，本發明滿足了此一需求。

**【發明內容】**

**【0005】** 本文提供以式(I)、式(I-A)、式(II)、式(II-A)化合物或其等之混合物治療疾病及病症的方法，該化合物可用於治療或改善多種疾病及病症，包括肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

**【圖式簡單說明】**

**【0006】** 當結合後附圖式閱讀時，將更好地理解以下本發明的具體實施方式的詳細描述。為了說明本發明的目的，在圖式中顯示例示性實施方式。然而，應當理解，本發明並不限於圖式中所顯示的實施方式的精確佈置和手段。

**【0007】** 圖 1A-1D 顯示化合物(I)及(II)不與 CDCA (圖 1A)和與 CDCA (圖 1B)對於 FXR 介導的轉錄反應的影響，或不與 GW3965 (圖 1C)及與 GW3965 (圖 1D)對於 LXR 介導的轉錄反應的影響。

**【0008】** 圖 2A-2D 顯示 CDCA、化合物(I)及化合物(II)對於 HepG2 細胞之 FXR 下游目標基因— CYP7A1 (圖 2A)、PPAR $\alpha$  (圖 2B)、BACS (圖 2C)及 KLF11 (圖 2D)的表現的影響。

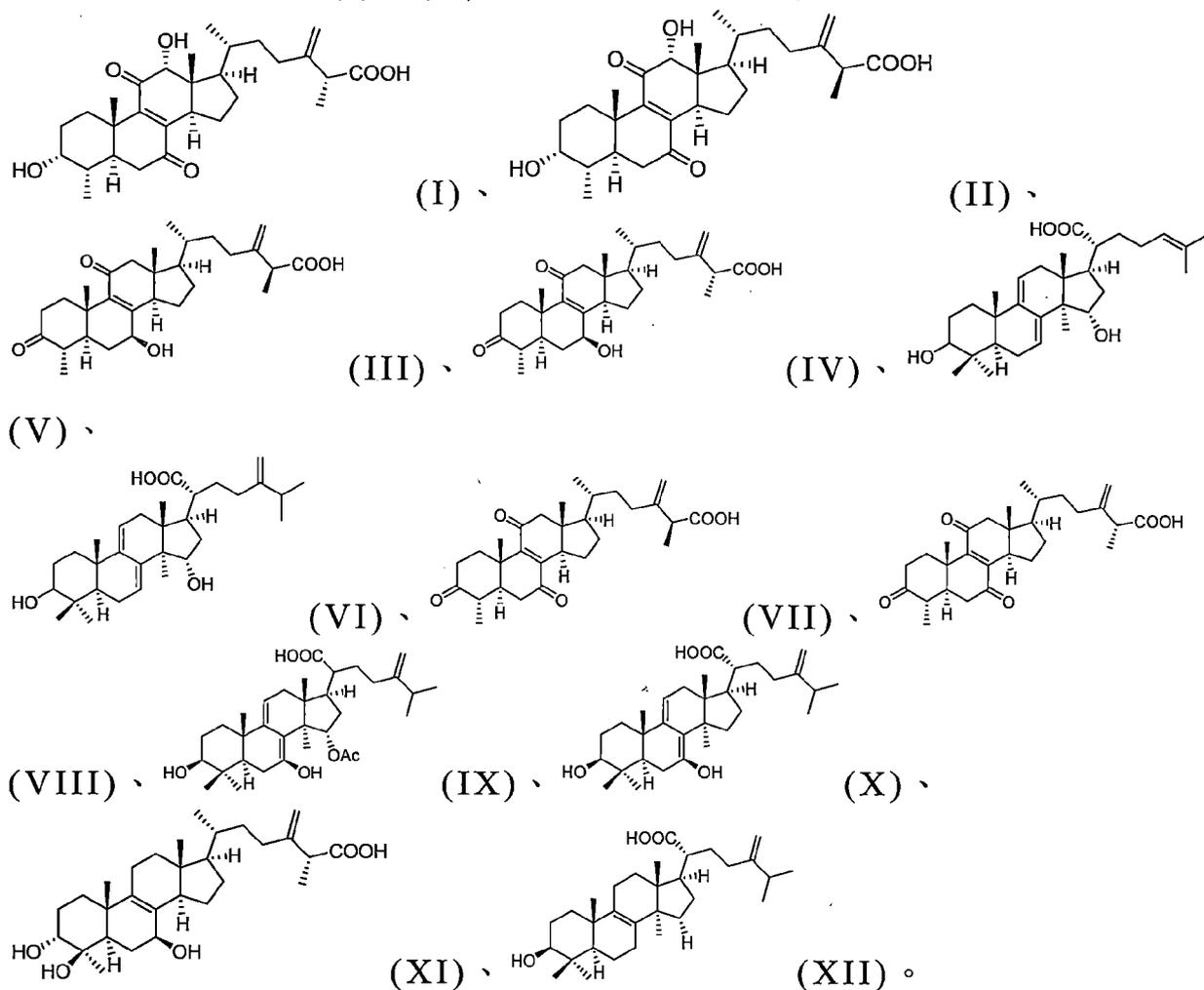
**【0009】** 圖 3 顯示由純化牛樟芝(*Antrodia camphorate*)子實體萃取物所獲得的三萜類(三萜類)結構。

**【0010】** 圖 4 為顯示分子式(MF)、分子量(MW)及由純化牛樟芝子實體萃取物所獲得之三萜類名稱的表。

**【實施方式】**

**【0011】** 野生牛樟芝 (*Antrodia cinnamomea* 或 *Antrodia camphorata*)是一種僅在台灣牛樟(*Cinnamomum kanehirae*)上生長的獨特菌體，從牛樟芝子實體中可分離出三萜(I)至(XII)。使用 HepG2 FXR-螢光素酶報導細胞檢測三萜類誘導 FXR 活性的能力，在十二種三

菇中，發現化合物(I)及(II)誘導/增強 FXR 活性，



## 定義

**【0012】** 如本文所使用，以下各術語在本章節中具有與其相關的含義。

**【0013】** 除另有定義外，否則所有本文使用的技術和科學術語一般具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者所能理解的涵義相同。一般而言，本文使用的命名法與動物藥理學、藥學科學、分離科學及有機化學中的實驗室程序是本領域公知且常用的。應理解的是，只要能使本教示保留可操作性，其步驟的順序或執行某些動作的順序即無關緊要。此外，可同時或不同時進行兩個或更多的步驟或動作。

**【0014】** 如本文所使用，「一」及「一種」係指一或多於一個(即至少一個)的物體。舉例而言，「一種元件」係指一個元件或多於一個元

件。

**【0015】** 如本文所用，術語「約」是本技術領域中具有通常知識者所理解的，並在其使用的上下文中在一定程度上變化。如本文所使用，當提及例如數量、時間長度等可測量值時，術語「約」意指包括該特定值的 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ ，更佳為 $\pm 5\%$ ，甚佳為 $\pm 1\%$ ，且最佳為 $\pm 0.1\%$ 的變化，因此這些變化適於進行所揭示的方法。

**【0016】** 如本文所使用，術語「烷基」係指直鏈或支鏈烷基及環烷基，其具有 1 至 40 個碳原子、1 至約 20 個碳原子、1 至 12 個碳原子或在一些實施方式中具有 1 至 8 個碳原子。直鏈烷基之實例包括具有 1 至 8 個碳原子的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基及正辛基。支鏈烷基之實例包括，但不現於異丙基、異丁基、二級丁基、三級丁基、新戊基、異戊基及 2,2-二甲基丙基。如本文所使用，術語「烷基」涵蓋正烷基、異烷基和反式支鏈烷基(anteisoalkyl)及烷基的其他支鏈形式。代表性的經取代之烷基可被本文所列的任何基團取代一次或多次，例如，胺基、羥基、氰基、羧基、硝基、硫基、烷氧基和鹵素基團。

**【0017】** 如本文所使用，術語「芳基」係指在環中不包含雜原子的環狀芳族烴基。因此，芳基包括，但不限於苯基、萘基、并環庚三烯基、聯苯基、二環戊二烯并苯基、萘基、菲基、三亞苯基、蒽基、稠四苯基、蒽基(chrysenyl)、聯亞苯基、蔥基及蔡基。在一些實施方式中，芳基在基團的環部分含有約 6 至約 14 個碳。如本文所定義，芳基可為未經取代的或經取代的。代表性的經取代之芳基可經單取代或經取代一次以上，例如但不限於，在的 2-、3-、4-、5-或 6-位置經一個或多個取代的苯基，或在 2-至 8-位置處經一個或多個取代的蔡基。

**【0018】** 如本文所使用，術語「癌症」定義為特徵在於異常細胞的快速且不受控制地生長的疾病，癌細胞可局部擴散或通過血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。各種癌症的實例包括但不限於，骨癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、皮膚癌、胰腺癌、大腸直腸癌、腎癌、

肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。

【0019】 如本文所使用，術語「組成物」或「醫藥組成物」係指至少一種可用於本發明中的化合物與醫藥上可接受的載劑的混合物，該醫藥組成物有助於將化合物投予受試者。本領域存在多種投予化合物的技術，包括但不限於靜脈內、口服、經氣霧劑、經腸胃道外、經眼、經鼻、經肺和局部投予。

【0020】 如本文所使用之「疾病」是動物的健康狀態，其中該動物不能維持體內恆定，且其中若疾病未得到改善，則受試者的健康狀況將會繼續惡化。

【0021】 如本文所使用於動物的「失調」是一種健康狀態，其中該動物能夠維持體內恆定，但其中動物的健康狀況不如沒有病症時的情況下有利。若不治療，失調並不必然會導致動物的健康狀況的進一步下降。

【0022】 如本文所使用，短語「抑制」意指以可測量之量減少或完全防止分子、反應、相互作用、基因、mRNA 及/或蛋白質的表現、穩定性、功能或活性。抑製劑是例如部分結合或完全阻斷刺激、減少、防止、延遲活化、去活化、脫敏或下調蛋白質、基因及 mRNA 穩定性、表現、功能及活性的化合物，例如激動劑。

【0023】 術語「病患」、「受試者」或「個體」在本文可互換使用，且係指適合本文所述方法的任何動物或其細胞，無論是活體外或活體內。在一非限制性實施方式中，病患、受試者或個體為人類。在其他實施方式中，病患為非人類哺乳動物，包括例如牲畜及寵物，例如綿羊、牛、豬、犬、貓和鼠類哺乳動物。在其他實施方式中，病患為禽類動物或鳥類。較佳地，病者、個體或受試者為人類。

【0024】 如本文所使用，術語「醫藥上可接受」係指一種物質(例如載劑或稀釋劑)不會消除化合物的生物活性或性質，且相對是無毒的，即該物質可投予個體而不引起非所欲的生物學效果，或以有害的方式與包含其之組成物中的任何組分相互作用。

【0025】 如本文所使用，術語「醫藥上可接受的載劑」意指醫藥上

可接受物質、組成物或載劑，例如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或包封材料，涉及在病患體內攜帶或運輸本發明中有用的化合物，或將其攜帶或運輸至病患，使其可進行其預期的功能。通常，這種構造體從一個器官或身體的一部分被攜帶或輸送到另一器官或身體的一部分，在與調配物的其他成分相容的意義上，每種載劑必須是「可接受的」，包括在本發明中有用的化合物，且對病患無害。可作為醫藥上可接受的載劑的物質的一些實例包括：糖類，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉類，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和纖維素乙酸酯；粉末黃耆膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，例如可可脂和栓劑蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩沖劑，例如氫氧化鎂和氫氧化鋁；界面活性劑；褐藻糖酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏(Ringer)液；乙醇；磷酸鹽緩衝液溶液；和醫藥調配物中所使用的其他無毒相容物質。

**【0026】** 如本文所使用，術語「醫藥上可接受的鹽類」係指所施用的化合物的鹽類，其由醫藥上可接受的無毒酸所製備，包括無機酸、有機酸、溶劑合物、水合物及其籠合物(clathrate)。

**【0027】** 如本文所使用的術語「預防」、「避免」或「防止」意指在開始投予藥劑或化合物時在尚未出現此類徵狀的受試者中避免或延緩與疾病和症狀有關的徵狀的發作。

**【0028】** 「治療」處理為對表現出病理跡象的受試者進行的治療，目的是減少或消除這些跡象。

**【0029】** 如本文所使用，術語「治療有效量」係指足以或有效預防或治療(延緩或預防發生、預防發展、抑制、減少或逆轉)本文所述或所預期的疾病或病症的量，包括減輕此類疾病或病症的症狀。

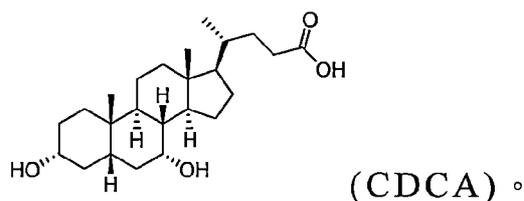
**【0030】** 如本文所使用，術語「治療」或「處理」被定義為為了治

癒、癒合、緩和、減輕、改變、補救、改善、健全或影響本文所考量之症狀及/或本文所考量之症狀、本文所考量之症狀的徵候或本文所考量之症狀的發展傾向的目的，施用或投予治療劑(即本發明之化合物(單獨或合併其他治療藥劑))至病患，或施用或投予治療劑至分離自具有本文所考量之症狀，本文所考量之症狀的徵候或本文所考量之症狀的發展傾向之病患的組織或細胞株(例如用於診斷或離體施用)。基於從藥物基因組學領域獲得的知識，此類治療可特定地定製或修改。

【0031】 範圍：貫穿本揭示內容，本發明的各個態樣可以範圍的形式呈現。應理解的是，範圍形式的描述僅是為了方便及簡潔，且不應被解釋為對本發明範圍的不靈活限制。因此，範圍的描述應被視為已具體揭示所有可能的子範圍以及該範圍內的單一數值。例如，從 1 至 6 的範圍描述應被認為已特定揭示子範圍，例如從 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等，以及在該範圍內的個別及部分數字，例如 1、2、2.7、3、4、5、5.3 及 6。無論範圍的寬度如何皆適用。

【0032】 本文使用以下縮寫：FXR = 法尼醇 X 受體；RXR = 維生素 A 酸 X 受體；LXR = 肝 X 受體；CDCA = 鵝去氧膽酸；CYP7A1 = 膽固醇 7 $\alpha$ -羥化酶；PPAR $\alpha$  = 過氧化物酶體增植物活化受體  $\alpha$ ；BACS = 膽汁酸-輔酶合成酶。

【0033】 CDCA 具有的結構：



## 方法

【0034】 在某些實施方式中，本發明提供了一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法。在某些實施方式中，該方法包含投與受試者治療有效量之包含自牛樟芝(*Antrodia cinnamomea* ; *Antrodia camphorate*)所獲得之至少一種法尼醇 X 受體(FXR)激動劑的萃取物。

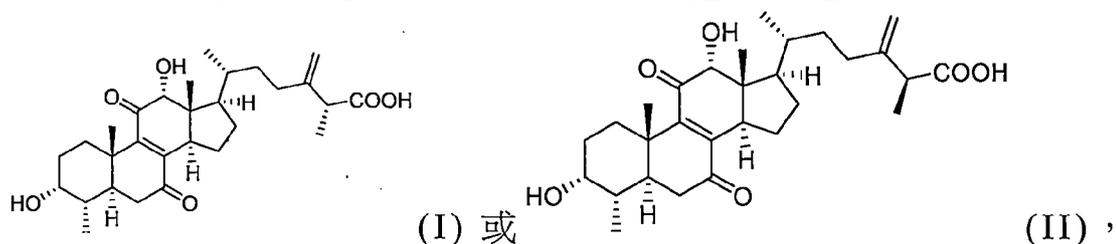
在某些實施方式中，給藥增強受試者中經 FXR 介導的轉錄反應。在某些其他實施方式中，給藥誘導受試者中經 FXR 介導的轉錄反應。

【0035】 在某些實施方式中，本發明提供一種在所需受試者中治療與腸、肝、腎及/或腎上腺有關之疾病或病症的方法。在某些實施方式中，該方法包含投與受試者治療有效量的包含自牛樟芝所獲得之至少一種 FXR 激動劑的組成物或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥。在某些實施方式中，該組成物如本文他處所述。

【0036】 在某些實施方式中，本發明提供一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法，其中該方法包含投與該受試者治療有效量的包含自牛樟芝所獲得之至少一種 FXR 激動劑的組成物或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥。在各種實施方式中，該組成物包含自牛樟芝所獲得的至少一種法尼醇 X 受體(FXR)激動劑的萃取物。

【0037】 在某些實施方式中，該至少一種 FXR 激動劑為三萜類化合物。

【0038】 在某些實施方式中，該三萜類化合物包括



或其鹽類、溶劑合物、異構物、互變異構物或前藥。在一些實施方式中，可投予化合物(I)與化合物(II)之組合。組成物中的化合物(I)與化合物(II)的相對量可在 10 : 1 之化合物(I) : 化合物(II)至 1:10 之化合物(I) : 化合物(II)的範圍。

【0039】 在某些實施方式中，至少一種疾病或病症與選自腸、肝、腎和腎上腺中之一者有關。在某些實施方式中，至少一種疾病或病症係選自下列所組成之群組：肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

【0040】 在某些實施方式中，在缺乏鵝去氧膽酸(CDCA)的情況下，投予組成物或萃取物可誘導約 60%至約 85%的 FXR 活性。在某些實施方式中，在缺乏鵝去氧膽酸(CDCA)的情況下，投予可誘導約 60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84 至約 85%的 FXR 活性。

【0041】 在某些實施方式中，在存在 CDCA 的情況下，投予該組成物或萃取物刺激約 15%至約 30%之 FXR 活性。在某些實施方式中，在存在 CDCA 的情況下，投藥可刺激約 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 至約 30%之 FXR 活性。

【0042】 在某些實施方式中，投予該組成物或萃取物對任何其他激素受體傳訊途徑並無影響。在某些實施方式中，投予對肝 X 受體(LXR)介導的轉錄反應並無影響。如本文所使用，術語「並無影響」意指投予本文所述的任何組成物或萃取物並不會增加或減少經激素受體介導的轉錄反應超過 0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10%。在一些實施方式中，組成物或萃取物並不會增加或減少經激素受體介導的轉錄反應大於約 0.1 至約 5%，或大於 0.1 至約 2%。

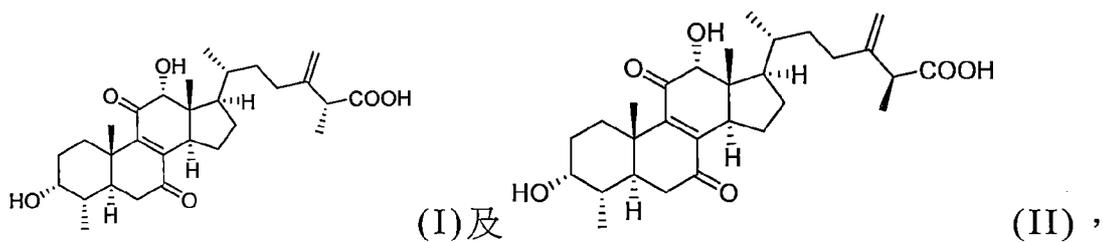
【0043】 在某些實施方式中，以約 10  $\mu$ M 至約 85  $\mu$ M 之濃度投予 FXR 激動劑。在某些實施方式中，以約 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80 或約 85  $\mu$ M 之濃度投予 FXR 激動劑。

【0044】 在某些實施方式中，投予途徑選自靜脈內、皮下、口服、經氣霧劑、非經腸胃道、經眼、經肺和局部給藥中之一者。

【0045】 在某些實施方式中，受試者為哺乳動物。在某些實施方式中，受試者為人類。

### 組成物

【0046】 在某些實施方式中，本發明提供一種包含至少一種 FXR 激動劑的醫藥組成物，該激動劑選自：



或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥。在某些實施方式中，組成物包含至少一種醫藥上可接受的賦形劑。

**【0047】** 在某些實施方式中，組成物包含約 0.0001% 至約 0.001% w/w 的至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。在某些實施方式中，組成物包含約 0.0001、0.0002、0.0003、0.0004、0.0005、0.0006、0.0007、0.0008、0.0009 或約 0.001% w/w 之至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。在某些實施方式中，組成物獨立地包含約 0.0001、0.0002、0.0003、0.0004、0.0005、0.0006、0.0007、0.0008、0.0009 或約 0.001% w/w 之化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(VII)、化合物(VIII)、化合物(IX)、化合物(X)、化合物(XI)或化合物(XII)中之至少一者。

**【0048】** 在某些實施方式中，組成物包含約 0.001 至約 0.01% w/w 的至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。在某些實施方式中，組成物包含約 0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009 或約 0.01% w/w 之至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。在某些實施方式中，組成物獨立地包含約 0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009 或約 0.01% w/w 之化合物(III)、化合物(IV)、化合物(V)、化合物(VI)、化合物(VII)、化合物(VIII)、化合物(IX)、化合物(X)、化合物(XI)或化合物(XII)中之至少一者。

**【0049】** 在某些實施方式中，組成物包含約 0.01 至 0.1% w/w 的至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。

**【0050】** 在某些實施方式中，組成物包含約 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09 或約 0.1% w/w 之至少一種來自



【0056】 在各種實施方式中，式(I)或式(I-A)化合物為組成物中唯一的醫藥或治療活性劑。在各種實施方式中，式(II)或式(II-A)化合物為組成物中唯一的醫藥或治療活性劑。在各種實施方式中，式(I)或式(I-A)化合物及式(II)或式(II-A)化合物為組成物中唯一的醫藥或治療活性劑。

#### 給藥/劑量/調配物

【0057】 治療方案可影響有效量的組成。治療調配物可在疾病或失調發作之前或之後投予受試者。此外，可以每日或依序投予若干分開的劑量以及交錯的劑量，或該劑量可被連續輸注，或可為快速推注(bolus injection)。此外，可視治療或預防情況的緊急程度，按比例增加或減少治療調配物的劑量。

【0058】 可使用已知的程序、劑量及時間期間投予本發明之組成物於病患，較佳為哺乳動物，更佳為人類，以有效治療或改善或預防疾病或病症。達到治療效果所必需的治療化合物有效量可根據許多因素而變化，例如被治療之病患的疾病或病症的狀態、年齡、性別及體重；以及治療性化合物治療、改善或預防疾病或病症的能力。可調整劑量方案以提供優化的治療反應。例如，可每日投予若干分開的劑量，或劑量可該視如治療情況的緊急程度而按比例減少。本發明治療性化合物的有效劑量範圍的非限制性實例為約為每日 1 至 5,000 mg/kg 體重。本領域中具有通常知識者將能研究相關因素，並在不進行過度實驗的情況下確定治療化合物的有效量。

【0059】 可改變本發明之醫藥組成物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得對於特定病患、組成物及投予模式可有效達到所需治療反應而對患者無毒性的活性成分的量。

【0060】 特別是，所選擇的劑量水平取決於多種因素，包括所使用特定化合物的活性、給藥時間、化合物的排泄速率、治療持續時間、與化合物組合使用的其他藥物、化合物或物質、年齡、性別、體重，症狀、所治療病患的一般健康狀況和既往病史，以及醫學領域中所熟知的類似

因素。

【0061】 本技術領域中具有通常知識的醫師，例如，內科醫師或獸醫師可容易地確定及囑咐所需醫藥組成物的有效量。例如，內科醫師或獸醫師可從低於欲達到治療效果所需之劑量水平的用於醫藥物組成物的本發明之化合物劑量開始，並逐漸增加劑量，直到達到所需的效果。

【0062】 在特定實施方式中，為了便於投予及劑量的一致性，以單位劑型配製化合物是特別有利的。如本文所使用的單位劑型是指適合作為欲治療病患的統一劑量的物理上獨立的單位；含有預定量的治療化合物的每個單位經計算與所需的藥物媒劑聯合產生所需的治療效果。本發明的單位劑型取決於(a)治療化合物的獨特特徵和欲達到的特定治療效果，及(b)混合/調配此類治療化合物用於治療患者的疾病或病症在本領域中固有的限制。

【0063】 在某些實施方式中，使用一或多種醫藥上可接受的賦形劑或載劑來調配本發明之組成物。在某些實施方式中，本發明之醫藥組成物包含治療有效量的本發明化合物及醫藥上可接受的載劑。

【0064】 載劑可為溶劑或是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇等)、其適合的混合物及植物油等之分散介質。

【0065】 在某些實施方式中，以每天投予病患 1 至 5 次或更多次之劑量的本發明之組成物。在其他實施方式中，本發明之組成物以一劑量範圍投予病患，包括，但不限於每天一次、每兩天、每三天至每週一次及每兩週一次。對於本領域技術人員而言顯而易見的是，本發明組成物的各種組合的給藥頻率因個體而異，取決於許多因素，包括但不限於年齡、疾病或待治療的疾病、性別、整體健康狀況和其他因素。因此，本發明不應被解釋為限於任何特定的劑量方案，且要投予任何病患的精確劑量和組成物是由主治醫師在考慮病患所有其他因素的情況下確定的。

【0066】 本發明之化合物可在下列範圍內投予：約 1  $\mu\text{g}$  至約 10,000 mg、約 20  $\mu\text{g}$  至約 9,500 mg、約 40  $\mu\text{g}$  至約 9,000 mg、約 75  $\mu\text{g}$  至約 8,500 mg、約 150  $\mu\text{g}$  至約 7,500 mg、約 200  $\mu\text{g}$  至約 7,000

mg、約 350  $\mu$ g 至約 6,000 mg、約 500  $\mu$ g 至約 5,000 mg、約 750  $\mu$ g 至約 4,000 mg、約 1 mg 至約 3,000 mg、約 10 mg 至約 2,500 mg、約 20 mg 至約 2,000 mg、約 25 mg 至約 1,500 mg、約 30 mg 至約 1,000 mg、約 40 mg 至約 900 mg、約 50 mg 至約 800 mg、約 60 mg 至約 750 mg、約 70 mg 至約 600 mg、約 80 mg 至約 500 mg，及其等之間的所有或部分或全部增加量。

**【0067】** 在某些實施方式中，本發明涉及經包裝的醫藥組成物，其包含容納治療有效量的本發明化合物的容器，該化合物單獨或與第二藥劑組合；及使用該化合物治療、預防或減輕疾病或病症的一或多種徵狀的說明書。

**【0068】** 調配物可與習知賦形劑混合使用，賦形劑即為適用於本領域已知的口服、非經腸胃道、經鼻、靜脈內、皮下、腸內或其他任何適當給藥模式的醫藥上可接受之有機或無機載劑物質。醫藥製劑可經滅菌，且如果需要可與輔助劑混合，例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、用於影響滲透壓緩衝液的鹽類、著色劑、調味劑及/或芳香物質等。如果需要，其等亦可與其它活性劑組合，例如其他止痛藥。

**【0069】** 任何本發明之組成物的給藥途徑包括口服、經鼻、經直腸、陰道內、非經腸胃道、經頰、舌下或局部給藥。可調配用於本發明的化合物以用於經任何合適途徑投予，例如用於經口或非經腸胃道，例如：經皮或經黏膜(例如，舌下、舌側、(經)口頰、(經)尿道、陰道(例如，經陰道及經陰道周圍)、鼻腔(內)及(經)直腸)、膀胱內、肺內、十二指腸內、胃內、鞘內、皮下、肌肉內、皮內、腹膜內、動脈內、靜脈內、支氣管內、吸入及局部投予。

**【0070】** 適合的組成物及劑型包括例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、丸劑、軟膠囊(gel caps)、口含劑、分散劑、懸浮劑、溶液、糖漿、顆粒、珠劑、經皮貼劑、凝膠、粉末、粒劑、乳漿劑、菱形錠、乳霜、膏劑、硬膏劑(plasters)、洗劑、盤劑(discs)、栓劑、用於鼻或口服投予之液體噴霧劑、用於吸入的乾粉或霧化調配物、用於膀胱內投予的組成物

及調配物等。應理解，可用於本發明之調配物及組成物不限於本文所述的特定調配物及組成物。

#### 口服投予

**【0071】** 關於口服投予，特別適合的為錠劑、糖衣錠、液體、滴劑、栓劑、或膠囊、膠囊型錠劑及軟膠囊。用於口服的組成物可根據本技術領域已知的任何方法製備，且該組成物可包含一或多種選自由惰性、無毒的醫藥賦形劑所組成群組的藥劑，其適於製造錠劑。此類賦形劑包括例如惰性稀釋劑，如乳糖；粒化劑及崩解劑，如玉米澱粉；黏合劑，如澱粉；及潤滑劑，如硬脂酸鎂。錠劑可為未經塗覆的，或其可藉由已知技術塗覆，以以提高美觀度或延緩活性成分的釋放。口服用途的調配物亦可以硬明膠膠囊形式存在，其中活性成分與惰性稀釋劑混合。

**【0072】** 關於口服投予，本文所述化合物可為錠劑或膠囊形式，其與醫藥上可接受的賦形劑藉由習知方法製備，該賦形劑例如為黏合劑(例如，聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基纖維素或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，玉米澱粉、乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如，澱粉乙醇酸鈉)；或濕潤劑(例如，月桂基硫酸鈉)。如果需要，可使用適合的方法和塗布材料塗布錠劑，例如 OPADRY™ 薄膜塗布系統(可從 Colorcon, West Point, Pa. 取得)(例如 OPADRY™ OY Type、OYC Type、Organic Enteric OY-P Type、Aqueous Enteric OY-A Type、OY-PM Type 及 OPADRY™ White、32K18400)。用於口服投予的液體製劑可為溶液、糖漿或懸浮液形式。液體製劑可與醫藥上可接受的添加劑藉由習知方法製備，該添加劑可例如為懸浮劑(例如，山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如，杏仁油、油性酯類或乙醇)；及防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

**【0073】** 本文所述的組成物可以適於口服或口頰投予的調配物來製備、包裝或出售。包括本文所述之化合物的錠劑可例如藉由活性成分

及可選擇地與一或多種額外的成分壓製或模製製備。壓製的錠劑的製備可藉由在適當裝置中，壓製自由流動形式的活性成分(如粉末或顆粒製劑)，可選擇地與一或多種黏合劑、潤滑劑、賦形劑、界面活性劑及崩解劑混合。製造模製錠劑可藉由在適當裝置中模製活性成分、醫藥上可接受的載劑及至少足夠的液體(用以潤濕混合物)的混合物。用於製造錠劑的醫藥上可接受的賦形劑包括但不限於惰性稀釋劑、製粒劑及分散劑、界面活性劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。

**【0074】** 適當的分散劑包括，但不限於馬鈴薯澱粉、澱粉羥乙醇酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer) 407 或泊洛沙姆 188。相對於劑型的重量，一種或多種分散劑可各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種分散劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

**【0075】** 界面活性劑(表面活性劑)包括陽離子、陰離子或非離子界面活性劑或其組合。適當的界面活性劑包括，但不限於山嶮基三甲基氯化銨(behentrimonium chloride)、苯基氯卡銨(benzalkonium chloride)、氯化本索寧(benzethonium chloride)、苯紮溴銨(benzododecinium bromide)、(carbethopendecinium bromide)、西他氯銨(cetalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨(cetrimonium bromide)、十六烷基三甲基氯化銨(cetrimonium chloride)、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridine chloride)、二癸基二甲基氯化銨、二甲基二十八烷基溴化銨、二甲基二十八烷基氯化銨、溴化多米芬(domiphen bromide)、月桂基甲基葡糖苷聚氧乙烯醚-10 羥丙基二甲基氯化銨(lauryl methyl gluceth-10 hydroxypropyl dimonium chloride)、四甲基氫氧化銨、通佐溴銨(thonzonium bromide)、司拉氯銨(stearalkonium chloride)、鹽酸奧替尼啶(octenidine dihydrochloride)、奧拉氟(olaflur)、N-油基-1,3-丙二胺、2-丙烯醯胺

-2-甲基丙磺酸、磺酸烷基苯酯、月桂基硫酸銨、全氟壬酸銨、多庫酯(docusate)、二鈉椰二乙酸鹽(disodium cocoamphodiacetate)、月桂醇聚醚硫酸酯鎂、全氟丁烷磺酸、全氟壬酸、全氟辛烷磺酸、全氟辛酸、月桂基硫酸鉀、烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、月桂酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂醯肌氨酸鈉、肉豆蔻醇聚醚硫酸鈉、壬酸磺苯酯鈉、烷醇聚醚硫酸鈉、硬脂酸鈉、磺基丁二酸鈉酯、聚西托醇 1000 (cetomacrogol 1000)、鯨蠟硬脂醇、十六醇、椰油醯胺(cocamide diethanolamine)、椰油酸單乙醇醯胺、癸基葡萄糖苷、癸基聚葡萄糖、單硬脂酸甘油酯、乙基苯基聚乙二醇 CA-630、異鯨蠟醇聚醚-20 (isoceteth-20)、月桂基糖苷、乙基苯基聚乙二醇 P-40、壬基酚聚醚-9 (Nonoxynol-9)、壬基酚聚醚、壬基酚聚氧乙烯醚(nonyl phenoxypolyethoxylethanol, NP-40)、八乙二醇單十二醚、正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(N-octyl beta-D-thioglucopyranoside)、辛基葡萄糖苷、油醇、PEG-10 向日葵油甘油酯、五乙二醇單月桂醚、聚多卡醇(polidocanol)、泊洛沙姆、泊洛沙姆 407、聚乙氧基化牛脂胺(polyethoxylated tallow amine)、聚甘油蓖麻醇酯、聚山梨醇酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、山梨糖醇酐、山梨糖醇酐月桂酸酯、山梨糖醇酐硬脂酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、十八烷醇、表面活性素(surfactin)、Triton X-100 及 Tween 80。相對於劑型的重量，一種或多種界面活性劑可各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種界面活性劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

【0076】 適當的稀釋劑包括，但不限於碳酸鈣、碳酸鎂、氧化鎂、碳酸鈉、乳糖、微晶纖維素、磷酸鈣、磷酸氫鈣和磷酸鈉、Cellactose® 80 (75% α-乳糖單水和物及 25%纖維素粉末)、甘露醇、預糊化澱粉、澱粉、蔗糖、氯化鈉、滑石、無水乳糖及顆粒狀乳糖。相對於劑型的重

量，一種或多種稀釋劑可各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種稀釋劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

**【0077】** 適當的製粒劑和崩解劑包括，但不限於蔗糖、共聚維酮 (copovidone)、玉米澱粉、微晶纖維素、甲基纖維素、羧甲基澱粉鈉、預膠化澱粉、聚維酮、羧甲基纖維素鈉、海藻酸鈉、檸檬酸、交聯羧甲基纖維素鈉 (croscarmellose sodium)、纖維素、羧甲基纖維素鈣、膠體二氧化矽、交聯聚維酮和海藻酸。相對於劑型的重量，一種或多種製粒劑和崩解劑可各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種製粒劑和崩解劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

**【0078】** 適當的黏合劑包括，但不限於明膠、阿拉伯膠、預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、無水乳糖、乳糖單水合物，羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚維酮，聚丙烯醯胺、蔗糖、右旋糖、麥芽糖、明膠、聚乙二醇。相對於劑型的重量，一種或多種黏合劑可各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種黏合劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

**【0079】** 適當的潤滑劑包括，但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、氫化蓖麻油、單硬脂酸甘油酯、甘油二十二烷酸酯、礦物油、聚乙二醇、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188、月桂基硫酸鈉、苯甲酸鈉、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、二氧化矽和滑石。相對於劑型的重量，一種或多種潤滑劑可

各自以約 0.01% w/w 至約 90% w/w 的量個別存在於組成物中。相對於劑型的重量，一種或多種潤滑劑可各自以至少、大於或小於約 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85 或 90% w/w 的量個別存在於組成物中。

**【0080】** 錠劑可為未經塗覆的，或可使用已知方法塗覆以在受試者的胃腸道中延遲崩解，從而提供活性成分的持續釋放及吸收。舉例而言，可使用例如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料塗覆錠劑。進一步舉例而言，可使用美國專利號 4,256,108、4,160,452 及 4,265,874 中所述的方法對錠劑進行塗覆，以形成滲透控制釋放的錠劑。錠劑可進一步包含甜味劑、調味劑、著色劑、防腐劑或其等的一些組合，以提供醫藥上精美且美味的製劑。

**【0081】** 錠劑亦可塗覆腸溶衣，使得塗層在一定 pH 下開始溶解，例如在約 pH 5.0 至約 pH 7.5，從而釋放出本文所述的化合物。所述塗層可包含例如具有酸性或鹼性基團的 EUDRAGIT® L、S、FS 及/或 E 聚合物，以允許如本文所述的化合物在包括腸道的任何所需部分的特定位置釋放。塗層亦可包含例如具有陽離子或中性基團的 EUDRAGIT® RL 及/或 RS 聚合物，以允許藉由 pH 非依賴膨脹來時間控制釋放本文所述的化合物。

#### 非經腸胃道投予

**【0082】** 對於非經腸胃道投予，本發明的化合物可被調配成用於注射或輸注，例如靜脈內、肌肉內或皮下注射或輸注，或用於大劑量及/或連續輸注的給藥。可使用包含於油性或水性媒介物中的懸浮液、溶液或乳劑，可選擇地含有其他調配劑，例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

#### 額外給藥型式

**【0083】** 本發明之額外劑型包括美國專利號 6,340,475；6,488,962；6,451,808；5,972,389；5,582,837；及 5,007,790 中所述之劑型。本發明之額外劑型亦包括美國專利申請號 20030147952；

20030104062 ; 20030104053 ; 20030044466 ; 20030039688 ; 及 20020051820 中所述之劑型。本發明之額外劑型亦包括 PCT 申請號 WO 03/35041 ; WO 03/35040 ; WO 03/35029 ; WO 03/35177 ; WO 03/35039 ; WO 02/96404 ; WO 02/32416 ; WO 01/97783 ; WO 01/56544 ; WO 01/32217 ; WO 98/55107 ; WO 98/11879 ; WO 97/47285 ; WO 93/18755 ; 及 WO 90/11757 中所述之劑型。

#### 控制釋放調配物及藥物遞送系統

【0084】 在某些實施方式中，本發明的調配物可為短期、快速補充及受控制的，例如緩釋、延遲釋放及脈衝釋放(pulsatile release)調配物，但不以此為限。

【0085】 術語持續釋放以其習知含義使用，係指在延長的時間區段內提供藥物的逐漸釋放的藥物調配物，且雖非必要，但可在延長的時間區段期間造成藥物在血中濃度基本上恆定。這段期可長達一個月或更長，且其應為一種比以推注形式投予相同量之藥劑更長的釋放。

【0086】 為了持續釋放，該化合物可與提供持續釋酸性質於化合物的適當聚合物或疏水性材料配製。因此，用於本發明之方法的化合物可以微粒的形式投予，例如藉由注射或藉由植入晶片(wafers)或盤劑(discs)的形式投予。

【0087】 在本發明之某些實施方式中，本發明之化合物單獨或與另一種藥劑組合，使用緩釋調配物投予至病患。

【0088】 術語延遲釋放在本文中以其習知含義使用，係指在藥物投予後延遲一段時間後才提供藥物的初始釋放的藥物調配物，且雖非必要，但包括約 10 分鐘至最多約 12 個小時的延遲。

【0089】 術語脈衝釋放在本文中以其習知含義使用，係指一種提供藥物釋放以便在藥物投予後產生藥物的脈衝式血漿輪廓的藥物調配物。

【0090】 術語立即釋放以其習知含義使用，係指在藥物投予後立即提供藥物釋放的藥物調配物。

【0091】 如本文所使用，短期係指在藥物施用後直至包括約 8 小

時、約 7 小時、約 6 小時、約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘或約 10 分鐘，以及其任何、全部或部分時間增加量的任何期間。

**【0092】** 如本文所使用，快速補充係指在藥物施用後直至包括約 8 小時、約 7 小時、約 6 小時、約 5 小時、約 4 小時、約 3 小時、約 2 小時、約 1 小時、約 40 分鐘、約 20 分鐘或約 10 分鐘，以及其任何、全部或部分時間增加量的任何期間。

#### 給藥

**【0093】** 本發明之化合物的治療有效量或劑量取決於病患的年齡、性別和體重，病患的當前醫療狀況及被治療之病患心衰竭的進展。技術人員能夠依據這些及其他因素決定合適的劑量。

**【0094】** 本發明之化合物的適當劑量可在每日約 0.01 mg 至約 5,000 mg 的範圍內，例如每日約 0.1 mg 至約 1,000 mg，例如約 1 mg 至約 500 mg，例如約 5 mg 至約 250 mg。劑量可單劑量或多劑量投予，例如每日 1 至 4 次或更多次。當使用多劑量時，每種劑量的量可相同或不同，例如，每天 1 mg 的劑量可作為兩個 0.5 mg 劑量以約 12 小時之間隔投予。

**【0095】** 可理解的是，可以每日投予化合物的量來給藥，在非限制性實例中可為每天、每隔一日、每 2 日、每 3 日、每 4 日或每 5 日給藥。例如，每隔一日投予一次，可在星期一開始施用一日 5 毫克的劑量，在星期三再施用一日 5 毫克的劑量，然後再於星期五繼續施用一日 5 毫克的劑量，依此類推。

**【0096】** 在病患狀態確實有所改善的情形中，根據醫生的判斷，本發明的抑製劑可選擇地持續給予；或者，被投予的藥物之劑量暫時減少或暫時停止一段時間(即「停藥期」)。停藥期的長度可選擇地在 2 天到 1 年之間變化，僅以舉例之方式包括 2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、10 日、12 日、15 日、20 日、28 日、35 日、50 日、70 日、100 日、120 日、150 日、180 日、200 日、250 日、280 日、300 日、320

日、350 日或 365 日。停藥期期間的劑量減少包括 10%-100%，僅以舉例之方式包括 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

【0097】 一旦病患病情得到改善，必要時投予維持劑量。隨後，劑量或給藥頻率或兩者皆以病毒負荷量的函數降低至保持改善疾病的水平。在某些實施方式中，病患在任何徵候及/或感染復發時需要長期間歇性治療。

【0098】 用於本發明之方法的化合物可調配成單位劑型。術語「單位劑型」係指物理上離散的單位，適合作為接受治療之病患的統一劑量，每個單位均包含經計算可產生所欲之治療效果的預定量活性物質，可選擇地與適當醫藥載劑結合使用。單位劑型可用於單次日劑量或多次日劑量(例如每日約 1 至 4 次或更多次)中的一劑。當使用多次日劑量時，單位劑型對於每一劑量可為相同或不同。

【0099】 此類治療方案的毒性和治療功效可選擇地在細胞培養物或實驗動物中確定，包括，但不限於測定 LD<sub>50</sub>(對 50%的群體致死之劑量)及 ED<sub>50</sub>(對 50%的群體治療有效之劑量)。毒性和治療效果之間的劑量比是治療指數，其表示為 LD<sub>50</sub> 和 ED<sub>50</sub> 之間的比率。從細胞培養測定及動物研究所獲得的數據可選擇地用於調配用於人類的劑量範圍。此類化合物的劑量較佳位於循環濃度範圍內，包括具有最小毒性的 ED<sub>50</sub>。劑量可選擇地在此範圍內變化，這取決於所用的劑型和所用的給藥途徑。

【0100】 本文中所引用之每一個及各個專利案、專利申請案及公開文獻的揭示內容藉由引用其全文而併入本文中。本發明雖已參照特定實施方式進行揭示，但對於其他本發明所屬技術領域具有通常知識者而言，很明顯地在不背離本發明真實精神與範圍之下，可設計出其他實施方式與變形。後附之申請專利範圍意在被解釋為包括所有此類實施方式及等效的變形。

【0101】 本領域熟悉技術者將認識到或能使用不超過常規實驗來

判明本文所述的具體程序、實施方式、申請專利範圍和實施例的許多等效物，這些等效物被認為在本發明之範圍內，且由後附之申請專利範圍所涵蓋。舉例而言，應當理解，以本領域公認的替代方案並且僅使用常規實驗修改反應條件，包括但不限於反應時間、反應尺寸/體積和實驗試劑，例如溶劑、催化劑、壓力、大氣條件(例如氮氣)和還原劑/氧化劑，都在本案的範圍內。

【0102】 應理解的是，無論在本文何處提供之數值和範圍，這些數值及範圍所涵蓋的所有數值及範圍皆包括在本發明的範圍內。此外，落入這些範圍內的所有數值以及數值範圍的上限或下限亦被本申請案所預期。

【0103】 下列實施例進一步說明本發明之態樣。然而，其並非是對於本文所述之本發明的教示或揭示內容的限制。

#### 實驗例

【0104】 參照以下實驗實施例進一步詳細描述本發明。提供這些實施例僅為說明之目的，除非另有說明，否則並不意圖構成限制。因此，本發明決不應被解釋為受限於以下實施例，而是應解釋為涵蓋由本文所提供之教示而變得顯而易見的任何及所有變化態樣。

【0105】 無需進一步敘述，相信本領域具有普通知識的技術人員可使用先前的描述及以下的說明性實施例來製造和利用本發明的化合物並實施所請之方法。因此，以下實施例具體指出本發明的較佳實施方式，且不應被解釋為以任何方式限制本揭示內容的其餘部分。

材料及方法：

【0106】 *FXR* 螢光素酶報導細胞- *FXR* 螢光素酶報導細胞- HepG2 癌細胞用於篩選研究。HepG2 細胞被 *FXR* 報導 DNA 或被 *LXR* 報導 DNA 穩定轉染，該 *FXR* 報導 DNA 中，3 個重複反應元件 (TTCCCAGGGTTCATTGTCCTCTGATG)(SEQ ID NO:2) 插入到 -PGL4.2 螢光素酶報導質體，而該 *LXR* 報導 DNA 中，3 個重複反應元件 (GGCAAGAGGTAAGTGTCTCGGTCAAATCCT)(SEQ ID NO:3) 插

入到 PGL4.2 螢光素酶報導質體中。在含 10%FBS 的 RPMI-1640 培養基中，藉由含嘌呤黴素(puromycin)(1 ug/mL)選擇報導細胞。

【0107】 螢光素酶測定-在 37°C-CO<sub>2</sub> 培養箱中，報導細胞以 0、10、20、40 及 80 μM 之化合物處理 24 小時，對於 FXR 報導細胞，含或不含鵝去氧膽酸(CDCA)；對於 LXR 報導細胞，含或不含 GW3965。使用螢光素酶溶解緩衝液溶解細胞，然後加入含螢光素的螢光素酶緩衝液以產生光。使用微量盤冷光讀取器(luminescence microplate reader)記錄發光。

【0108】 即時定量-PCR (RT-qPCR) -即時定量 PCR (RT-qPCR) 用於 FXR 目標基因：使用 Roche High Pure RNA 分離套組從經 NZZ 化合物處理之細胞中萃取 RNA，然後使用用於 RT-qPCR 的 Bio-rad iScript Advanced cDNA 合成套組從 RNA 樣品中生成 cDNA。使用表 1 中所示之引子和 iTaq™ Universal SYBR®Green Supermix 在 CFX PCR 儀(Bio-rad)中進行 qPCR。使用純化的 PCR 產物所產生的標準曲線，基於相對於內部對照(□-肌動蛋白)的閾值循環變化，計算相對 mRNA 表現。

表 1. 用於 FXR 目標基因的 qRT-PCR 引子。

SEQ ID NO:	基因名稱	引子名稱	引子序列
4	細胞色素 P450 家族 7 子族 A 成員 1 (CYP7A1)	CYP7A1-F1	TTGCTACTTCTGCGAAGGCATTTG
5		CYP7A1-R1	AGGAGACTGGAGGTCTCATGATAC
6	膽汁酸-輔酶 A 合成酶 (BACS)	BACS-F2	CTCGGGGACACCTTCCGATGGAAG
7		BACS-R2	CACCTTACCCTCACAACCTGGCAC
8	克魯普(Kruppel)樣因子 11 (KLF11)	KLF11-F1	TCTTTATCGACTCTGTGCATAAC

9		KLF11-R1	CTCAGAGCTCTGGCCACTACG
10	過氧化物酶體增植物活化受體 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )	PPARA-F1	GTGTGAAGGCTGCAAGGGCTTC
11		PPARA-R1	TCGTCCAAAACGAATCGCGTTG
12	$\beta$ -肌動蛋白 (肌動蛋白)	肌動蛋白-F	GCCACGGCTGCTTCCAGCTCC
13		肌動蛋白-R	TTGTGCTGGGTGCCAGGGCAGTGA

### 實施例 1：膽固醇 7 $\alpha$ -羥化酶(CYP7A1)之抑制

【0109】 關於三萜類對膽固醇 7 $\alpha$ -羥化酶(CYP7A1)的抑制作用，觀察到以濃度約 35  $\mu$ M 至 45  $\mu$ M 的化合物(I)對 CYP7A1 的抑制作用比以化合物(II)或 CDCA 對 CYP7A1 的抑制作用強約 40%。

### 實施例 2：過氧化物酶體增植物活化受體 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) mRNA 表現

【0110】 觀察到濃度為約 75  $\mu$ M 至 85  $\mu$ M 的化合物(I)誘導 PPAR $\alpha$  mRNA 表現比化合物(II)所誘導的高約 2 倍。

### 實施例 3：膽汁酸-輔酶 A 合成酶(BACS) mRNA 表現

【0111】 觀察到化合物(I)或化合物(II)誘導的 BACS mRNA 表現比 CDCA 所誘導的 BACS 表現低約 2 倍。

### 實施例 4：KLF11 mRNA 表現

【0112】 觀察到濃度為約 75  $\mu$ M 至 85  $\mu$ M 的化合物(I)或化合物(II)誘導 KLF11 mRNA 表現比在三萜類及/或 CDCA 不存在時所誘導的高約 3 至約 5 倍。

### 實施例 5：三萜類對激素傳訊途徑的影響

【0113】 表 2 顯示十二種純化合物對不同激素受體傳訊途徑的選擇性。

表 2

	FXR		LXR		MR		ER- $\alpha$		ER- $\beta$		VDRE		AR		GRE	
compound\ligand		CDCA		GW3965		Aldosterone		E2		E2		VD3		DHT		Dexa
XI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	↓70uM	-	-	-	-	-	-	-	-
I	↑25uM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	↑40uM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓40uM	-	↓20uM	-	↓40uM	-	-
VIII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓25uM	-	↓25uM	-	-
IX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑1.5uM	-	-	-	-	-
XII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑1.5uM	-	-	-	-	-

表中：compound\ligand = 化合物\配體；Aldosterone = 醛固酮

↑ = 刺激後 EC<sub>50</sub> 值；↓ = 抑制後 IC<sub>50</sub> 值。

【0114】 在十二種純化的化合物中，化合物(I)及(II)作為激動劑，以誘導經 FXR 介導的轉錄反應。化合物(I)及(II)對其他激素受體傳訊途徑沒有影響。

【0115】 化合物(IV)可抑制 E2 觸發的 ER $\alpha$ 介導的轉錄反應，具有 IC<sub>50</sub> 約 80  $\mu$ M。

【0116】 化合物(VII)可抑制 E2、VD3、DHT 對 ER $\beta$  (IC<sub>50</sub>=40  $\mu$ M)、VDR (IC<sub>50</sub>=20  $\mu$ M)及 AR (IC<sub>50</sub>=40  $\mu$ M)的作用。

【0117】 化合物 VIII 可抑制 VD3、DHT 對 VDR (IC<sub>50</sub>=25  $\mu$ M)及 AR (IC<sub>50</sub>=25  $\mu$ M)的作用。化合物 X 及 XII 在雙相作用模型(EC<sub>50</sub> = 1.5  $\mu$ M)中可刺激 VDR 活性。

### 列舉的實施方式

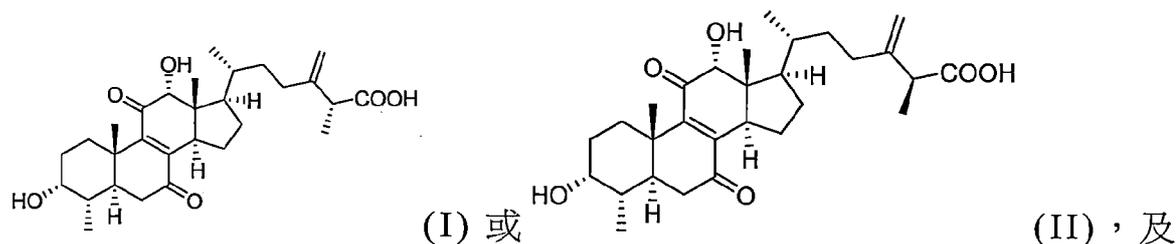
【0118】 提供下列例示性實施方式，其編號不應解釋為指定重要性程度。

【0119】 實施方式 1 提供一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法，該方法包含：

投與受試者治療有效量之包含自牛樟芝(*Antrodia cinnamomea*; *Antrodia camphorate*)所獲得之至少一種可選擇的法尼醇 X 受體(FXR)激動劑的萃取物，及在受試者中增強或誘導經 FXR 介導的轉錄反應。

【0120】 實施方式 2 提供實施方式 1 的方法，其中該至少一種 FXR 激動劑為三萜類化合物。

【0121】 實施方式 3 提供任一實施方式 1-2 的方法，其中該三萜類化合物為：



其鹽類、溶劑合物、異構物、互變異構物或前藥。

【0122】 實施方式 4 提供任一實施方式 1-3 的方法，其中至少一種疾病或病症與選自腸、肝、腎和腎上腺中之一者有關。

【0123】 實施方式 5 提供任一實施方式 1-4 的方法，其中該至少一種疾病或病症係選自下列所組成之群組：肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

【0124】 實施方式 6 提供任一實施方式 1-5 的方法，其中在缺乏鵝去氧膽酸(CDCA)的情況下，該給藥誘導約 60%至約 85%的 FXR 活性。

【0125】 實施方式 7 提供任一實施方式 1-6 的方法，其中在存在 CDCA 的情況下，該給藥刺激約 15%至約 30%的 FXR 活性。

【0126】 實施方式 8 提供任一實施方式 1-7 的方法，其中該給藥對任何其他激素受體傳訊途徑沒有影響。

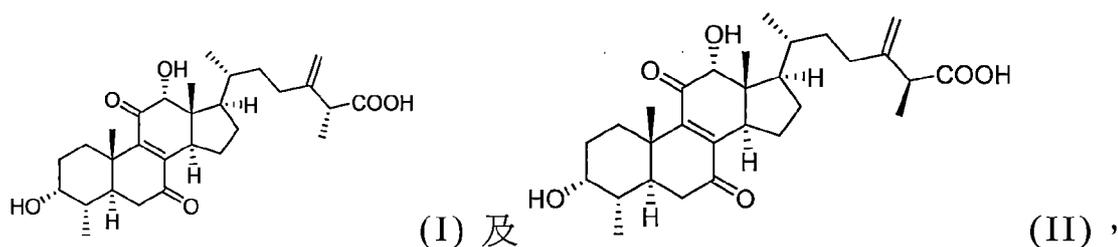
【0127】 實施方式 9 提供任一實施方式 1-8 的方法，其中該給藥對肝 X 受體(LXR)介導的轉錄反應沒有影響。

【0128】 實施方式 10 提供任一實施方式 1-9 的方法，其中該濃度約 35  $\mu$ M 至 85  $\mu$ M。

【0129】 實施方式 11 提供任一實施方式 1-10 的方法，其中該受試者為哺乳動物。

【0130】 實施方式 12 提供任一實施方式 1-11 的方法，其中該受試者為人類。

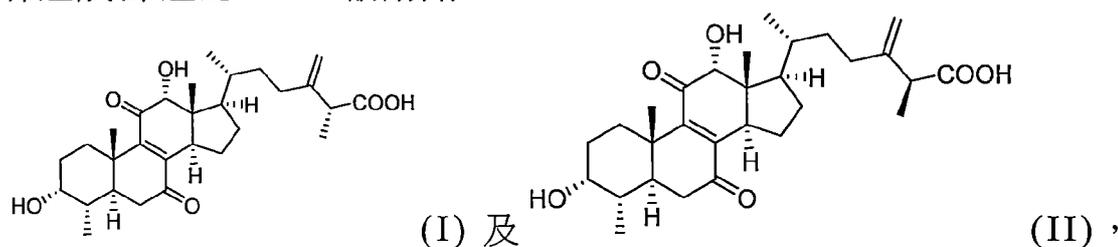
【0131】 實施方式 13 提供一種在所需受試者中治療腸、肝、腎或腎上腺疾病或病症的方法，該方法包含投予該受試者治療有效量之包含至少一種 FXR 激動劑的組成物，該 FXR 激動劑選自下列所組成之群組：



或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥。

【0132】 實施方式 14 提供任一實施方式 1-13 的方法，其中該給藥係介由選自靜脈內、皮下、口服、經氣霧劑、非經腸胃道、經眼、經肺及局部施用所組成之途徑。

【0133】 實施方式 15 提供一種醫藥組成物，其包含至少一種選自下列所組成群組之 FXR 激動劑：



或其醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥；及至少一種醫藥上可接受的賦形劑，其中該組成物包含約 0.0001% 至約 1% w/w 的至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)及非化合物(II)的三萜類化合物。

【0134】 實施方式 16 提供實施方式 15 的醫藥組成物，其中該組成物包含含有至少一種 FXR 激動劑之核心，該 FXR 激動劑被至少一種醫藥上可接受的賦形劑所塗覆，或包含含有至少一種 FXR 激動劑之基

質，該 FXR 激動劑散佈於至少一種醫藥上可接受的賦形劑。

【0135】 實施方式 17 提供一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法，該方法包含投予該受試者治療有效量之實施方式 15-16 的組成物。

【0136】 實施方式 18 提供實施方式 17 的方法，其中該至少一種疾病或病症係選自下列所組成之群組：肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

### 其他實施方式

【0137】 在本文變量的任何定義中，成分列表的列舉包括將該變量定義為所列成分的任何單一成分或組合(或次組合)。本文實施方式的列舉包括以任何單一實施方式或與任何其他實施方式或其部分之組合的實施方式。

【0138】 本文中所引用之每一個及各個專利案、專利申請案及公開文獻的揭示內容藉由引用其全文而併入本文中。本發明雖已參照特定實施方式進行揭示，但對於其他本發明所屬技術領域具有通常知識者而言，很明顯地在不背離本發明真實精神與範圍之下，可設計出其他實施方式與變形。後附之申請專利範圍意在被解釋為包括所有此類實施方式及等效的變形。

【符號說明】 無

I017-20008TW\_中文序列表-Final.txt  
序列表

- <110> 耶魯大學
- <120> 誘導或增強經法尼醇X受體(FXR)介導之轉錄反應的方法
- <130> 047162-7263TW1(01250)
- <150> 美國專利臨時案第62/937,964號
- <151> 2019-11-20
- <160> 13
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 13
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> FXR-RXR一致序列
- <220>
- <221> misc\_feature
- <222> (7)..(7)
- <223> n = 任何核苷酸
- <400> 1  
aggtcantga cct 13
- <210> 2
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> FXR反應元件
- <400> 2  
ttcccagggt cattgtcctc tgatg 25
- <210> 3
- <211> 28
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> LXR反應元件

## I017-20008TW\_中文序列表-Final.txt

<400> 3  
ggcaagaggt aactgtcggg caaatcct 28

<210> 4  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> CYP7A1-F1

<400> 4  
ttgctacttc tgcgaaggca tttg 24

<210> 5  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> CYP7A1-R1

<400> 5  
aggagactgg aggtctcatg atac 24

<210> 6  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> BACS-F2

<400> 6  
ctcggggaca cttccgatg gaag 24

<210> 7  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> BACS-R2

<400> 7  
caccttacc tcacaacctg gcac 24

<210> 8  
<211> 23  
<212> DNA

<213> 人工序列  
 <220>  
 <223> KLF11-F1  
 <400> 8  
 tctttatcga ctctgtgcat aac 23

<210> 9  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> KLF11-R1  
 <400> 9  
 ctcagagctc tggccactac g 21

<210> 10  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> PPARA-F1  
 <400> 10  
 gtgtgaaggc tgcaaggct tc 22

<210> 11  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> PPARA-R1  
 <400> 11  
 tcgtcaaaa cgaatcgctg tg 22

<210> 12  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 肌動蛋白-F  
 <400> 12  
 gccacggctg cttccagctc c 21

I017-20008TW\_中文序列表-Final.txt

<210> 13  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 肌動蛋白-R

<400> 13  
ttgtgctggg tgccaggca gtga

24

## 【發明申請專利範圍】

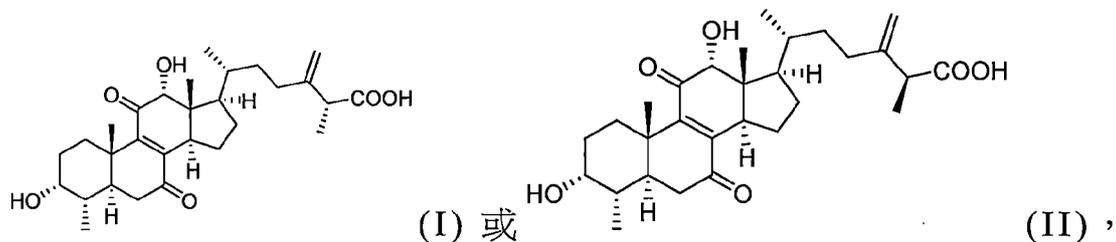
【請求項1】 一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法，該方法包含：

投與該受試者治療有效量之包含自牛樟芝 (*Antrodia cinnamomea* ; *Antrodia camphorate*) 所獲得之至少一種可選擇的法尼醇 X 受體 (Farnesoid X receptor, FXR) 激動劑的萃取物，及

在該受試者中增強或誘導經 FXR 介導的轉錄反應。

【請求項2】 如請求項 1 所述的方法，其中該至少一種 FXR 激動劑為三萜類化合物。

【請求項3】 如請求項 2 所述的方法，其中該三萜類化合物為：



或其鹽類、溶劑合物、異構物、互變異構物或前藥。

【請求項4】 如請求項 1 所述的方法，其中該至少一種疾病或病症與選自腸、肝、腎和腎上腺中之一者有關。

【請求項5】 如請求項 1 所述的方法，其中該至少一種疾病或病症係選自肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

【請求項6】 如請求項 1 所述的方法，其中在缺乏鵝去氧膽酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 的情況下，該給藥誘導約 60% 至約 85% 的 FXR 活性。

【請求項7】 如請求項 1 所述的方法，其中在存在 CDCA 的情況下，該給藥刺激約 15% 至約 30% 的 FXR 活性。

【請求項8】 如請求項 1 所述的方法，其中該給藥對受試者的任何其他激素受體傳訊途徑沒有影響或影響極為輕微。

【請求項9】 如請求項 1 所述的方法，其中該給藥對於經肝 X 受體 (liver X receptor, LXR) 介導的轉錄反應沒有影響或影響極為輕微。

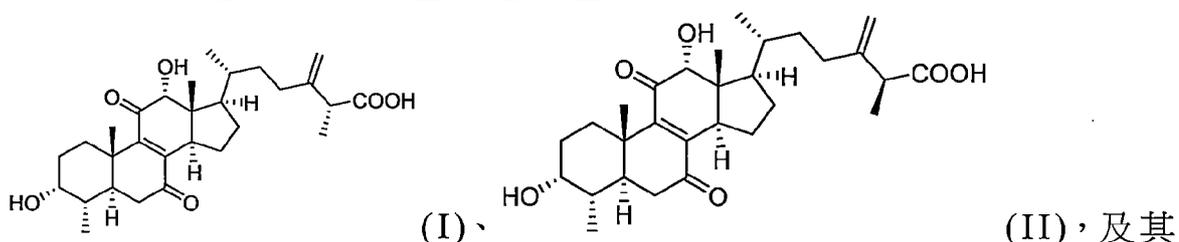
【請求項10】 如請求項 1 所述的方法，其中該三萜類之濃度為約 10  $\mu\text{M}$  至 85  $\mu\text{M}$ 。

【請求項11】 如請求項 1 所述的方法，其中該受試者為哺乳動物。

【請求項12】 如請求項 11 所述的方法，其中該受試者為人類。

【請求項13】 一種在所需受試者中治療腸、肝、腎或腎上腺疾病或病症的方法，該方法包含：

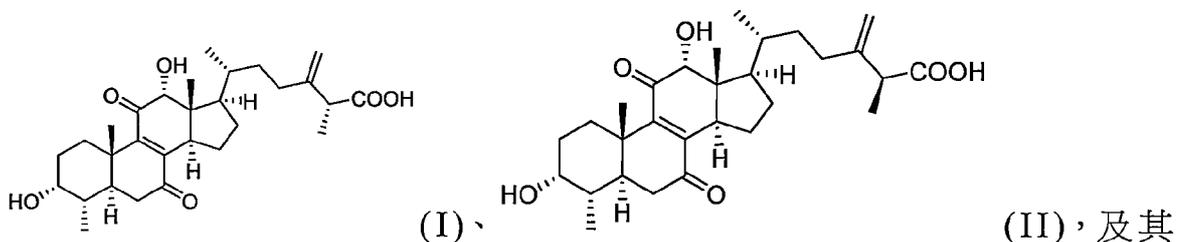
投予該受試者治療有效量之包含至少一種 FXR 激動劑的組成物，該 FXR 激動劑選自下列所組成之群組：



醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述的方法，其中該給藥係介由選自靜脈內、皮下、口服、經氣霧劑、非經腸胃道、經眼、經肺及局部施用所組成之途徑。

【請求項15】 一種醫藥組成物，其包含至少一種選自下列所組成群組之 FXR 激動劑：



醫藥上可接受的鹽類、溶劑合物、互變異構物或前藥；及

至少一種醫藥上可接受的賦形劑，

其中該組成物包含約 0.0001% 至約 1% w/w 的至少一種來自牛樟芝之非化合物(I)或(II)的三萜類化合物。

【請求項16】如請求項 15 所述的醫藥組成物，其中該組成物包含含有至少一種 FXR 激動劑之核心，該 FXR 激動劑被至少一種醫藥上可接受的賦形劑所塗覆，或包含含有至少一種 FXR 激動劑之基質，該 FXR 激動劑分散於至少一種醫藥上可接受的賦形劑。

【請求項17】一種在所需受試者中治療至少一種疾病或病症的方法，該方法包含投予該受試者治療有效量之請求項 15 所述的組成物。

【請求項18】如請求項 17 所述的方法，其中該至少一種疾病或病症係選自肝病、肥胖症、糖尿病、腹瀉、腹痛、高血壓、皮膚瘙癢、肝癌、肝炎、膽汁性膽管炎、非酒精性脂肪肝炎、原發性硬化性膽管炎、炎症及纖維化。

【發明圖式】

- NZZ-2
- NZZ-10
- NZZ-11
- NZZ-12
- NZZ-13
- NZZ-16
- NZZ-20
- NZZ-22
- NZZ-23
- NZZ-29
- NZZ-32
- NZZ-33

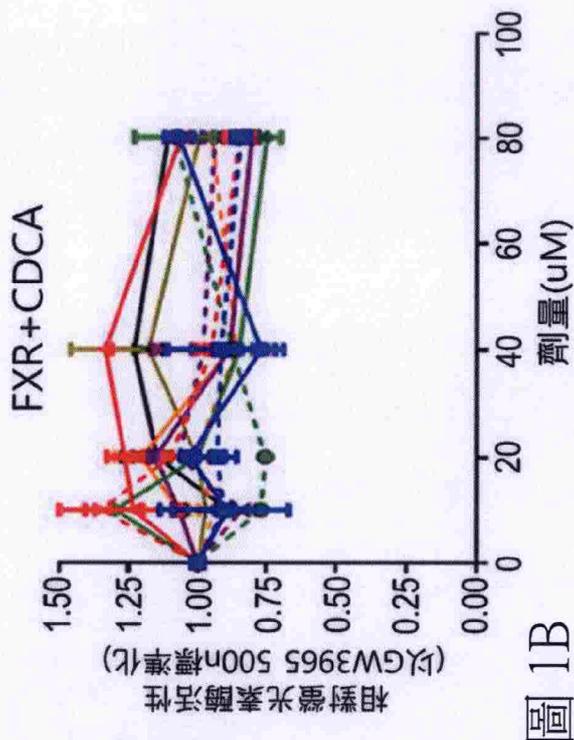


圖 1B

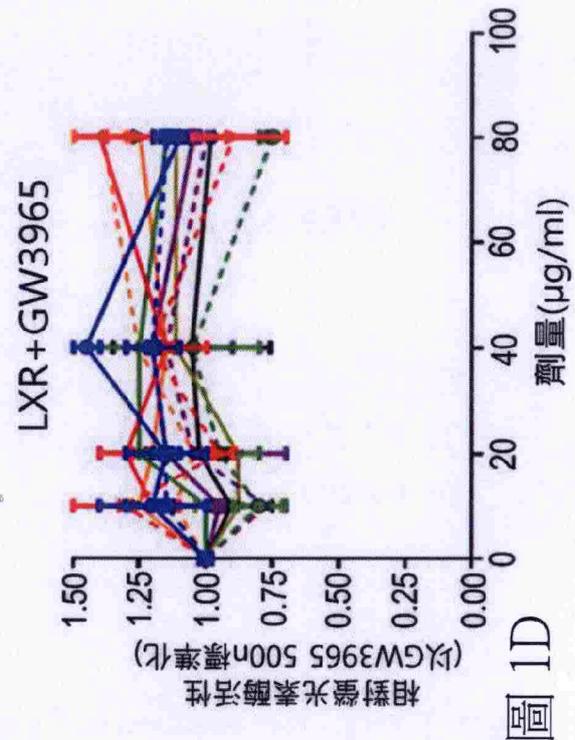


圖 1D

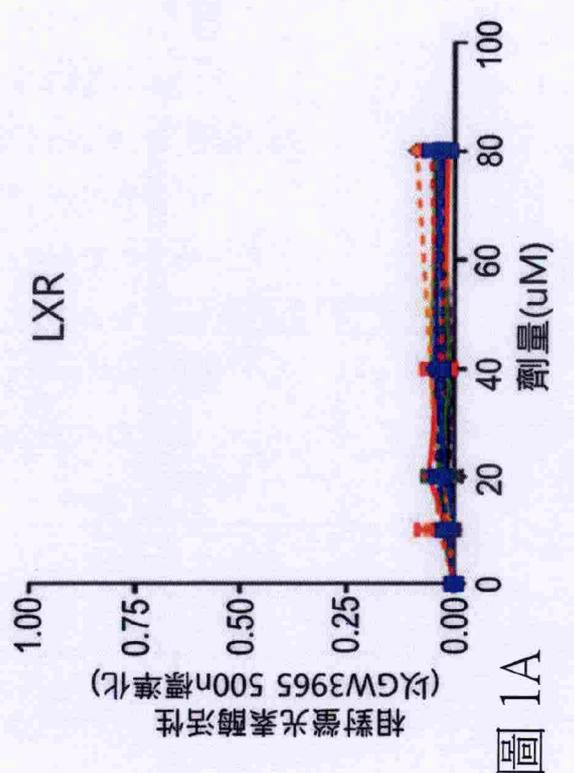


圖 1A

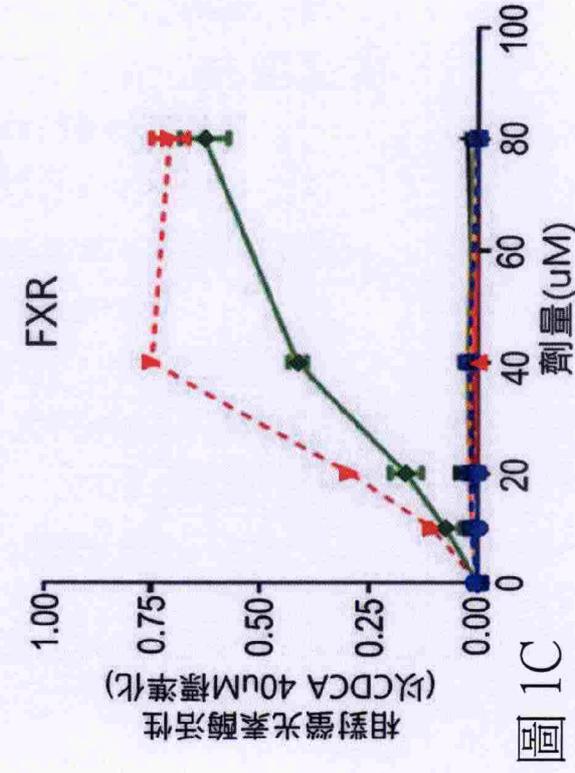


圖 1C

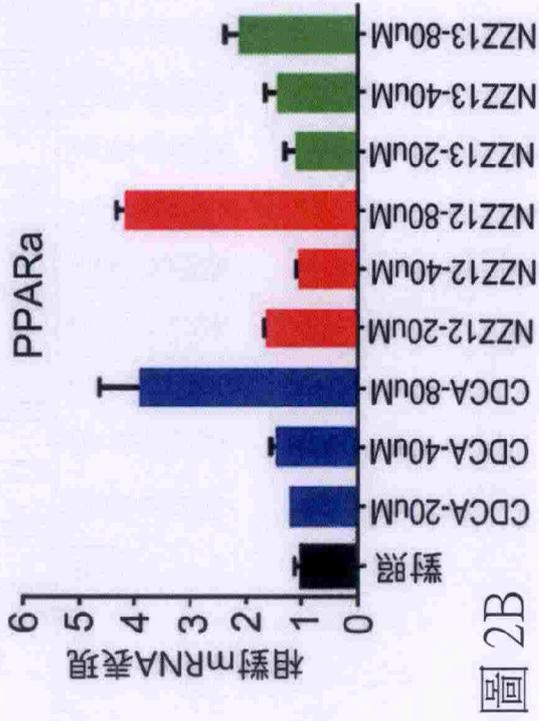


圖 2B

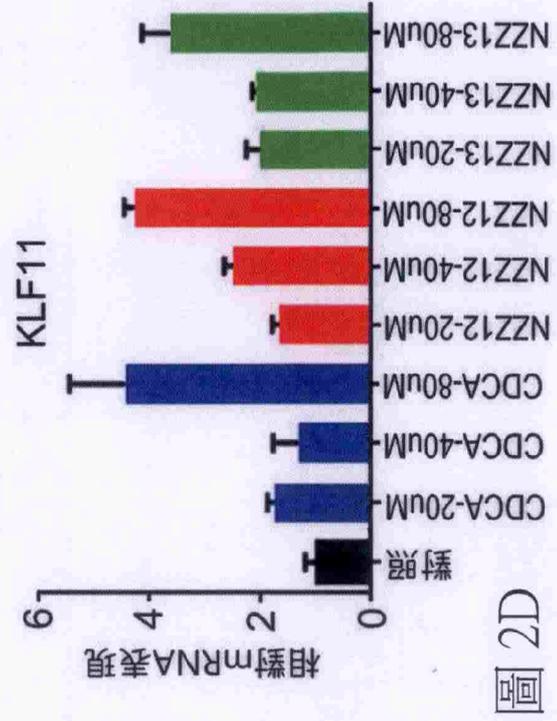


圖 2D

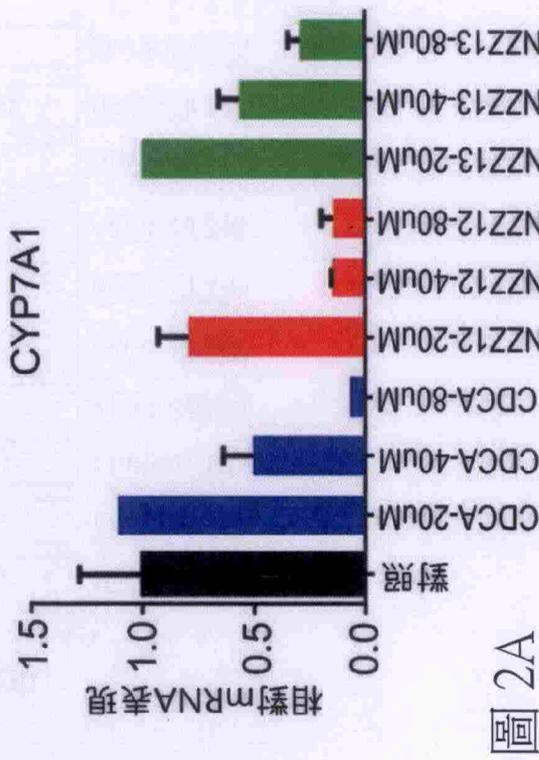


圖 2A

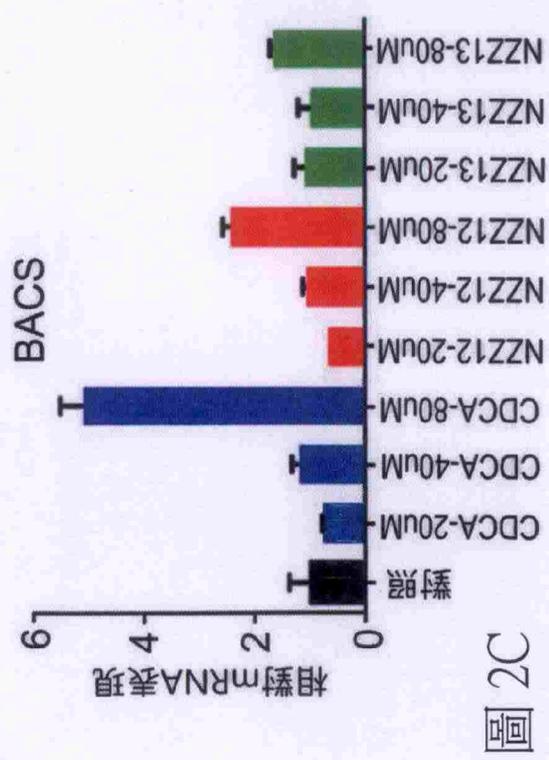


圖 2C

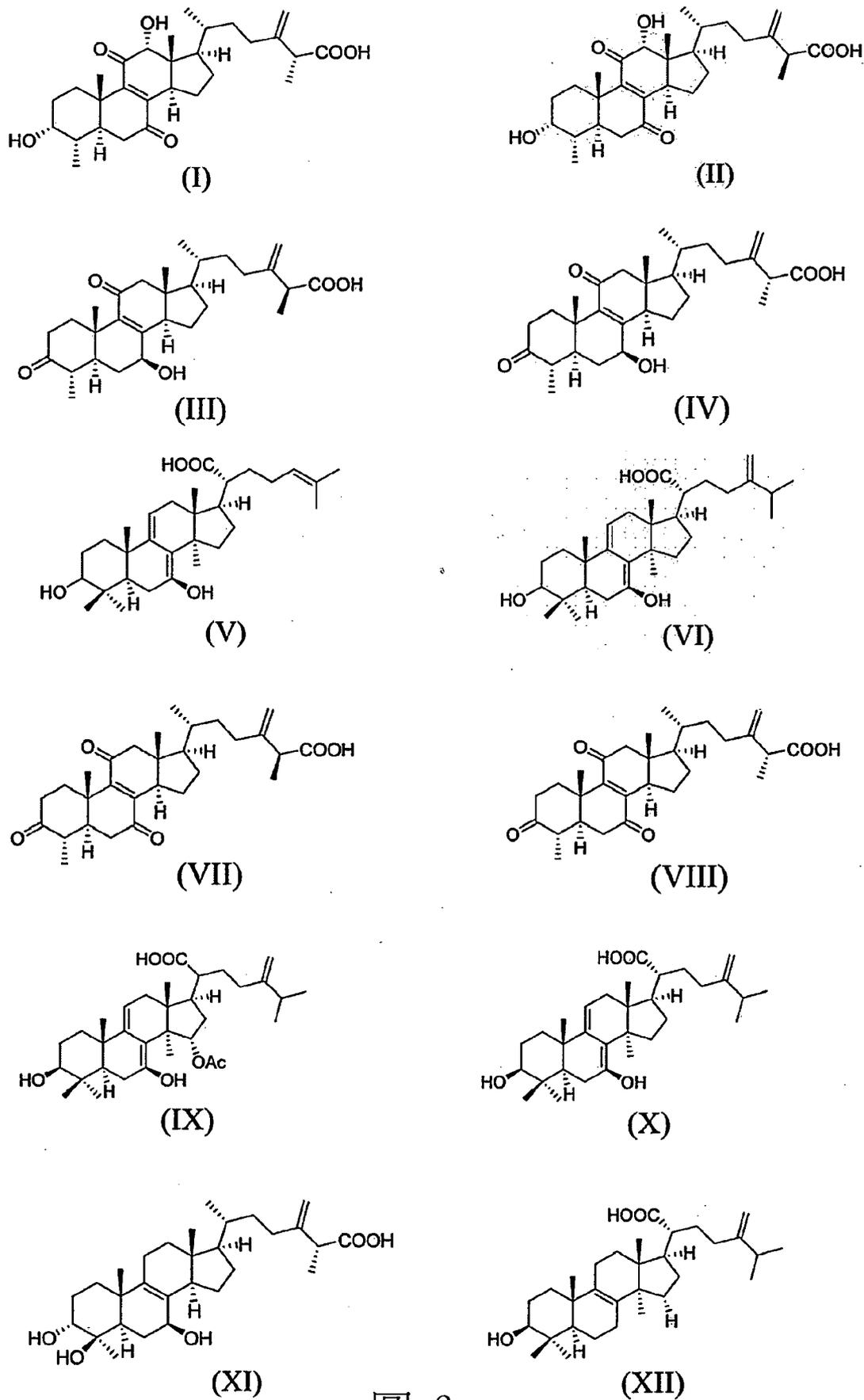


圖 3

化和物	常用名稱	MF	MW	化學名稱
XI	樟芝酸 (Antcin) K, R	$C_{29}H_{44}O_6$	488	樟芝酸K, 3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ -三羥基-4 $\alpha$ -甲基 麥角甾-8,24(28)-二烯-11-酮-25R-26-烷酸
III	樟芝酸 C, S	$C_{29}H_{44}O_5$	470	樟芝酸C, 7 $\beta$ -羥基-4 $\alpha$ -甲基麥角甾-8, 24(28)-二烯-3,11-二酮-25S-26-烷酸
IV	樟芝酸 C, R	$C_{29}H_{42}O_5$	470	樟芝酸C, 7 $\beta$ -羥基-4 $\alpha$ -甲基麥角甾- 24(28)-二烯-3,11-二酮-25R-26-烷酸
I	樟芝酸 H/ 樟菇酸 C, S	$C_{29}H_{42}O_5$	486	樟芝酸H (樟菇酸C, Zhankuic acid C), 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -二羥基-4 $\alpha$ -甲基麥角甾-8, 24(28)-二烯-7,11-二酮-25R -26-烷酸
II	樟芝酸 H/ 樟芝酸 C, S	$C_{29}H_{42}O_6$	486	樟芝酸 H (樟菇酸C), 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -二羥基-4 $\alpha$ -甲基麥角甾-8, 24(28)-二烯-7,11-二酮-25S -26-烷酸
V	3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -二羥 基羊毛甾-79(11), 24-三烯-21-烷酸	$C_{30}H_{46}O_4$	470	3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -二羥基羊毛甾-7,9(11), 24-三烯-21-烷酸
VI	去氫硫色 多孔菌酸	$C_{31}H_{48}O_4$	484	去氫硫色多孔菌酸 (Dehydrosulphurenic acid)
VII	樟芝酸 B/ 樟菇酸 A, S	$C_{29}H_{40}O_5$	468	樟芝酸B (樟菇酸A), 4 $\alpha$ -甲基麥角甾-8, 24(28)-二烯-3,7,11-三酮-25S -26-烷酸
VIII	樟芝酸 B/ 樟菇酸 A, R	$C_{29}H_{40}O_5$	468	樟芝酸B (樟菇酸A), 4 $\alpha$ -甲基麥角甾-8, 24(28)-二烯-3,7,11-三酮-25R -26-烷酸
IX	15 $\alpha$ -乙烯基 去氫硫色 多孔菌酸	$C_{33}H_{50}O_5$	526	15 $\alpha$ -乙烯基-去氫硫色多孔菌酸
X	去氫齒孔酸	$C_{31}H_{48}O_3$	468	去氫齒孔酸(Dehydroeburicoic acid)
XII	齒孔酸	$C_{31}H_{50}O_3$	470	齒孔酸

圖 4