

發明專利說明書 2004136604770TW/ys

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：F21-2805-2

※申請日期：P2.10 P ※IPC 分類：A61K 45/00, 31/19

壹、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/343,

內因性修復因子產生促進劑

A 61P 9/10

INTRINSIC REPAIR FACTOR PRODUCING ACCELERATOR

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

小野藥品工業股份有限公司/ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文) 松本公一郎/MATSUMOTO, KIMIICHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町2丁目1番5號

1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA, JAPAN

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

參、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1. 酒井芳紀/SAKAI, YOSHIKI

2. 西浦昭雄/NISHIURA, AKIO

3. 緒方鐵兵(緒方鉄兵)/OGATA, TEPPEI

住居所地址：(中文/英文)

1. 至 3. 地址同

日本國大阪府三島郡島本町櫻井3丁目1番1號 小野藥品工業股份有限公司內

c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome,
Shimamoto-cho, Mishima-gun, OSAKA, JAPAN

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本國 2002 年 10 月 10 日 特願 2002-298079 （主張優先權）
2. 日本國 2002 年 10 月 31 日 特願 2002-318830 （主張優先權）
3. 日本國 2003 年 4 月 22 日 特願 2003-117604 （主張優先權）
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於內因性修復因子產生促進劑，其含有 1 種或 2 種以上自前列腺素(以下簡稱 PG)I₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑選出者。

【先前技術】

再生醫療係以血管、肝臟、腎臟、肺臟、胰臟、骨及骨骼肌細胞、心肌細胞以及末梢及中樞神經細胞等組織及細胞障礙時之再生療法受到矚目。自行修復系統有，肝、腎等多個實質臟器之再生為藉由成熟細胞之細胞分裂而達成之系統(simple duplication system)，與造血細胞之再生為經由誘導幹細胞(前驅細胞)增殖及分化之系統(stem cell system)。現在，在多個組織及臟器之再生上可謂存在此二系統。例如，血管新生(再生)亦存在此二系統，此係藉由從障礙(近旁)部位之(血管)內皮細胞、(血管)平滑肌細胞、纖維母細胞、骨母細胞、滑膜細胞、上皮細胞、血小板、單核球、淋巴球及巨噬細胞等釋出各種內因性修復因子(例如血管內皮細胞增殖因子(VEGF, Vascular Endothelial growth factor)、肝細胞增殖因子(HGF Hepatocyte Growth Factor)、各種纖維母細胞增殖因子(a/bFGF, Fibroblast Growth Factor)、轉形增殖因子- β (TGF Transforming Growth Factor- β)、血小板源增殖因子(PDGF, Platelet-derived Growth Factor)、促血管形成素、缺氧誘發因子(HIF, Hypoxia inducible factor)、胰島素樣生長因子(IGF

Insulin-like)、骨形成蛋白質(BMP)、結締組織生長因子(CTGF, connective tissue growth factor)及上皮細胞增殖因子(EGF, Epidermal growth factor)等及該族之增殖因子等),使近旁之血管內皮細胞及血管平滑肌細胞等增殖之血管新生系統;以及藉由釋出各種炎症性組織介素(例如 IL-1、IL-4、IL-8、TNF α 、IFN α / γ 、G-CSF 及 GM-CSF 等,以及 NO(一氧化氮)等)及各種內因性修復因子,從成熟個體之骨髓細胞等分化及誘導成血管內皮幹細胞,並形血管之脈管形成(vasculogenesis)系統。

幹細胞(前驅細胞)除存在於血管之外,亦存在於肝細胞、胰臟(β)細胞、心肌細胞、腎、肺、骨、關節、神經、脂肪及皮膚等多個組織中,其藉由各種內因性修復因子及各種炎症性組織介素等而增殖及分化誘導。

藉由促進此等內因性修復因子之產生以及藉由對缺血部位之血管新生效果,可以促進副側血行路形成。又,已知藉由從各個組織幹細胞之分化及誘導作用,可以促進各種臟器障礙之預防及治療(修復再生)。舉例言之,已知 HGF 具有細胞增殖促進作用、形態形成誘導作用、分化誘導作用、移行促進作用及抗細胞凋亡作用等(例如參照 Biochem. Biophys. Res. Commun., 239, 639-644 (1997)等)。已知此等內因性修復因子產生促進係在預防及/或治療下列疾病上有效:肝疾病(例如猛暴性肝炎、急性肝炎、肝硬變、脂肪肝及肝移植等)、腎疾病(例如急性腎不全及慢性腎不全等)、肺疾病(例如急性肺炎、肺纖維症、肺高血壓症、慢

性閉塞性肺疾患(COPD)及氣喘等)、胰臟疾病(例如糖尿病及慢性胰臟炎等)、骨疾病(例如變形性關節炎、關節風濕症、骨質疏鬆症、骨折及骨膜損傷等)、消化器官疾病(例如胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎及克隆症)、神經變性疾病(例如腦中風、帕金森氏症、阿茲海默症、脊柱管狹窄症、腦血管障礙及腦底動脈閉塞症等)、糖尿病性合併症(例如神經障礙、皮膚潰瘍、腎症及網膜症等)、血管內皮細胞障礙(例如 PTCA(Percutaneous transluminal coronary angioplasty, 經皮經管冠狀動脈形成術)後之再狹窄及動脈硬化等)、心臟疾病(例如上室性頻脈性不整脈、鬱血性心臟功能不全、冠狀動脈疾病、特發性心肌症及擴張型心肌症等)、齒科疾病(例如牙周病、拔牙傷口、口腔創傷及牙周組織障害等)、褥瘡、綠內障及脫毛等。

經由內因性修復因子之再生療法，在做為血管新生(再生)療法以及肝臟、胰臟、腎臟、心臟、中樞/末梢神經、血管、牙、眼、骨膜及骨等臟器及組織障礙時之組織再生療法上受到矚目。在在無治療法之重症缺血性臟器障礙之再生治療上尤其受到矚目，曾檢討數個方法對於下列疾病之效果：閉塞性動脈硬化症(以下簡稱為 ASO, arteriosclerosis obliterans)、巴格氏症(buerger's disease)、雷諾氏症(Reynaud's disease)、心血管障礙(例如心肌梗塞、狹心症等)、糖尿病性神經障礙、脊柱管狹窄症、缺血性腦障礙(腦血管障礙、腦梗塞等)、肺高血壓症、骨折或阿茲海默症等。

舉例言之，以 ASO 及巴格氏症為代表之閉塞性末梢血管障礙之患者，呈現間歇性跛行、安靜時疼痛及下肢之潰瘍及壞死，最終將切除下肢。但是，目前對於此等重傷 ASO 患者尚無有效之治療法。對於重症 ASO 患者，PGE1(前列腺素 E1)之靜脈內投與及矽羅斯塔唑(silostazol)口服劑(血管擴張劑及血小板凝集抑制劑)並未顯示效果，血管內治療(氣球擴張術及支架插入)及血行重建手術亦無效。最近，●對於此等患者，在臨床上採用藉由將 VEGF 基因質體及 HGF 基因質體直接肌肉內投與至下肢缺血部位之骨骼肌內之基因治療法(參照 *Circulation*, 97, 1114-1123 (1998)及 *Gene Therapy*, 8, 181-189 (2001))，其效果受到矚目。又，亦曾檢討增殖因子蛋白之緩釋製劑(例如明膠封入片)(*Circulation*, 106, (Suppl2), II350, (2002))。

另一方面，將從患者本身之骨髓或末梢血分離之血管內皮幹細胞直接經由肌肉內投與至下肢缺血部位之血管新●生療法受到矚目，並在幾所大學醫院中實施(參照 *THE LANCET* 360, 427-435(2002))。

對於心肌梗塞及狹心症，藉由低侵襲性之附針血管導管可將此等基因或幹細胞直接導入梗塞部位，且已臨床應用做為血管新生療法。舉例言之，有報告指出對於不安定狹心症，藉由將 VEGF 基因質體直接注射於心肌，可以改善缺血(*Circulation*, 98, 2800-2804 (1998))。又，在腦梗塞患者梗塞病灶之缺血半暗帶(Penumbra, 由於梗塞組織雖未死亡，但無機能)領域之神經細胞中觀察到 PDGF 之增加，

此被認為與腦中風後之血管新生有關(Stroke., 28, 564-573(1997))。對於缺血性腦血管障礙，亦曾嘗試使用經由來自大槽之髓液將載體運往大腦之基因治療等。此等治療係結合對於缺血領域使側副血行路發達之血管新生(再生)療法，以及藉由組織幹細胞之分化誘導之組織再生療法。但是，在此等基因治療及細胞治療之臨床應用上，有倫理面、安全性(免疫、感染及癌等)、泛用性及經濟性等多方面之問題。

對於 ASO、心肌梗塞、狹心症、腦梗塞及動脈硬化等之血管閉塞時之再通行治療，經施行 PTCA(經皮經管冠狀動脈形成術)可得到良好結果。但是，已知藉由氣球之強制血管擴張及藉由支架留置等因閉塞近旁之血管內皮細胞會損傷而引起再狹窄。關於再狹窄預防方法，雖可投與血小板凝集抑制劑等，但無法獲得令人滿意之狀況。最近開發包覆有抗生物質、制癌劑(雷帕黴素(rapamycin)及斥消靈(silrolimus))等藥劑或 β 射線等放射線同位素製劑之支架，其對於再狹窄之預防可獲得良好結果(N Engl. J. Med., 346(No.23), 1769-1771(2002))。但是此等方法長期使用時問題點亦多。因此，期待在血管內皮細胞損傷部位處所能促進血小板凝集抑制作用以及血管內皮細胞增殖之損傷修復作用之藥劑。

另一方面，前列腺素(PG)，為在所謂之「花生四烯酸級聯反應」之活體內代謝路徑中從 PGH₂ 生合成之天然生理活性物質。從花生四烯酸生成 PGH₂ 之生合成酵素被稱

為環氧化酶(COX, Cyclo-oxygenase), 現在已知有 COX-1、COX-2 及 COX-3 (Proc. Natl., Acad, Sci., 99, 1371 (2002))。又, 抑制此等酵素之化合物群係做為非類固醇性抗炎症劑(NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)使用, 一般而言可做為解熱、鎮痛及消炎劑以及循環系統疾病預防藥。更特定言之, 與在炎症部位被誘導之 COX-2 與 PGI₂ 及 PGE₂ 等之生合成有關。此等生合成之 PG 類與炎症部位之發熱、疼痛及炎症之發病, 以及此等之治癒有關。亦即, 在炎症部位生合成之 PG 類, 可做為直接起炎劑, 誘導各種炎症性組織介素等, 而引起炎症以及促進治癒。

再一方面, 已知長期服用 NSAID 之患者, 起因於大腸癌及肺癌之死亡率有意義地降低(N Engl J Med., 328, 1313-1316 (1993))。本作用可謂「藉由 NSAID 而抑制 PGI₂ 及 PGE₂ 等之生合成可抑制供癌組織增殖之血管新生, 藉此具有癌細胞增殖抑制作用」。亦即, 抑制血管新生並抑制腫瘤之增殖及轉移之抗血管新生療法在做為癌治療之新戰略上受到矚目。又, 已知投與 COX-2 選擇性抑制劑雖然其本身不會誘發胃潰瘍, 但會延緩胃潰瘍之治癒。亦曾報告其原因為抑制供損傷組織修復用之血管新生作用(Am J Med., 104, 43S-51S (1998))。又, 選擇性 COX-2 抑制劑會抑制伴隨炎症之血管新生(Jpn J Pharmacol., 75, 105-114 (1997))。

已知 PGI₂ 具極強力之血小板凝集抑制作用, 以及具

有血小板黏著抑制、血管擴張及胃酸分泌抑制等作用。又，PGE₂ 投與會促進以單核球為首之炎症性細胞之聚積，以及炎症性組織介素(例如 IL-1(間白素-1)、IL-8、IL-6、IFN- α (干擾素- α)、TNF α (腫瘤壞死因子)等及 NO(一氧化氮)等之產生，而可做為起炎劑。

對於本發明中作為 PGI₂ 激動劑(IP 激動劑)使用之下述通式(I)所示之肱衍生物或其無毒性鹽，在日本特開平 6-87811 號說明書中雖然揭示其由於具有血小板凝集抑制、血小板黏著抑制、血管擴張及胃酸分泌抑制作用，因此在此在血栓症、動脈硬化、缺血性心臟病、胃潰瘍及高血壓等之預防及/或治療上有用，但全然未記載有關基於促進內因性修復因子產生作用，而發揮血管內皮細胞及血管平滑肌細胞增殖作用，進而產生血管新生作用，亦未記載有關藉由此等內因性修復因子產生促進作用等以及藉由各種幹細胞之分化誘導而修復各種細胞及臟器之障礙(上述 HGF 之預防及治療(修復再生)對象疾病)之記載，亦未曾對其加以暗示。

又，在 Diabetologia, 40, 1053-1061 (1997)中，雖曾報告 PGI₂ 衍生物之貝拉前列腺素(Beraprost) [($\pm$)-(1R, 2R, 3aS, 8bS)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥基-1-[(E)-(3S,4RS)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-基]-1H-環戊并[b]苯并呋喃-5-丁酸鈉鹽]，在試管中會使血管內皮細胞中 HGF 之產生上升，並顯示內皮細胞增殖作用，但未記載以局部投與貝拉前列腺素之持續性製劑對血管新生促進作用及各種臟器障礙之預

防及治療有用。

又，已知 PGE₂ 為花生四烯酸級聯反應中之代謝產物，其作用為具有細胞保護作用、子宮收縮作用、引起疼痛作用、消化管之蠕動運動促進作用、覺醒作用、胃酸分泌抑制作用、血壓下降作用及利尿作用等各種各樣機能。

在近年之研究中，可以明白 PGE₂ 受體存在各個角色之不同亞型。至目前為止已知之亞型分為四大類，被稱為 EP₁、EP₂、EP₃ 及 EP₄ (J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。藉由調查此等角色分擔以及藉由找出不與其他各亞型受體結合之化合物，可以得到副作用較少之藥劑。

舉例言之，對於在本發明中用做 EP₂ 激動劑之通式 (I-a) 所示之化合物、其之無毒性鹽、其等之前藥或環糊精包接化合物，雖然在特開平 11-193268 號說明書中揭示其在預防及 / 或治療免疫疾病 (例如自體免疫疾病及臟器移植等)、氣喘、骨形成異常、神經細胞死亡、肝障礙、早產、流產及綠內障等網膜神經障礙等有用，但全然未記載或暗示其具內因性修復因子釋出作用、幹細胞分化誘導作用及血管新生促進作用。

再舉例言之，對於在本發明中用做 EP₄ 激動劑之通式 (I-b) 所示之化合物、其之無毒性鹽、其等之前藥或環糊精包接化合物，雖然在 WO00/03980 號說明書中揭示其在免疫疾病 (肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)、多發性硬化症、斯耶格倫氏 (Sjogren) 症候群、慢性關節風溼病、全身性紅斑

狼瘡等自體免疫疾病及臟器移植後之排斥反應等)、氣喘、骨形成異常、神經細胞壞死、肺傷害、肝障礙、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血壓、心肌缺血、全身性炎症反應症候群、燒傷性疼痛、敗血症、血球貪食症候群、巨噬細胞活性化症候群、斯提耳(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、克隆氏病、透析時之高組織介素血症、多臟器不全、休克、睡眠異常及血小板凝集等疾病之預防及/或治療上有用，但全然未記載或暗示其具內因性修復因子釋出作用、幹細胞分化誘導作用及血管新生促進作用。

【發明內容】

目前殷望開發用於做為(缺血性)臟器障礙之預防及治療劑，且副作用少之內因性修復因子產生促進劑、幹細胞分化誘導劑(前驅細胞分化誘導劑)及血管新生促進劑。

本發明者為了找出做為(缺血性)臟器障礙之預防及治療劑上有用之內因性修復因子產生促進劑、幹細胞分化誘導劑及血管新生促進劑而深入研究，結果發現 PGI₂ 激動劑(例如通式(I)所示之化合物或其鹽)、EP₂ 激動劑(例如通式(I-a)所示之化合物、其鹽、其前藥或環糊精包接化合物)或 EP₄ 激動劑(例如通式(I-b)所示之化合物、其鹽、其之前藥或環糊精包接化合物)可以達成該目的，而完成本發明。

又，本發明者認為若將 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑局部投與至需要血管新生之缺血部位或需要組織修復之損傷部位，則除了使缺血部位殘存血管之血管擴

張及血小板凝集作用之外，亦可在損傷處所近旁產生內因性修復因子及炎症性組織介素等，而創製於全身投與時副作用極少之藥劑。再者，成認若在缺血部位或組織損傷近旁處所，在血管新生(再生)或組織修復發生期間可持續釋出製劑化者，將可創製全身投與時副作用少，且遵醫囑投與次數少而改善之藥劑。

例如，血管新生作用一般需要 1 星期至 6 個月，以 1 星期至 8 星期為較佳，在此期間於缺血部位必須持續釋出有效成分。又，PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑除藉由促進各種內因性增殖因子產生而具有血管新生促進作用及血管幹細胞分化誘導作用之外，亦具有血管擴張作用及血小板凝集抑制作用，成認藉由增強此等作用對於缺血性臟器障礙可顯示更強之預防及/或治療效果。

於是，本發明者深入進行研究，結果發現 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之持續性製劑可以達成上述目的，而完成本發明。

亦即，本發明係關於

(1) 一種內因性修復因子產生促進劑，其含有 1 種或 2 種以上從 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑選出之激動劑者。

(2) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該內因性修復因子為血管內皮細胞增殖因子、肝細胞增殖因子、纖維母細胞增殖因子、轉形增殖因子- β 、來自血小板之增殖因子、骨形成蛋白質或上皮細胞增殖因子者。

(3) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其為幹細胞分化誘導劑者。

(4) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其為血管新生促進劑者。

(5) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其為另含有活體內分解性聚合物之持續性製劑者。

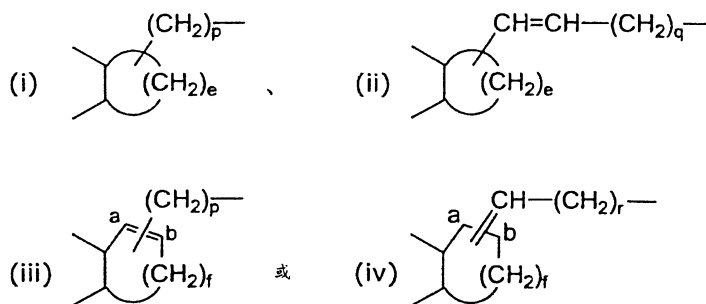
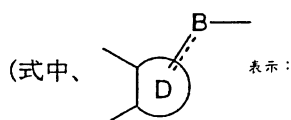
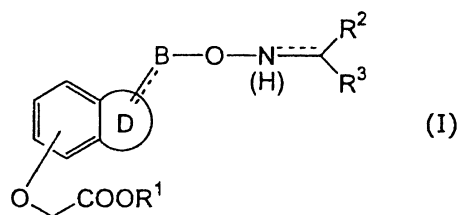
(6) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該持續性製劑為微球粒製劑、微膠囊製劑或奈米球粒製劑者。

(7) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其為臟器障礙之預防及/或治療劑者。

(8) 如上述(7)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該臟器障礙為缺血性臟器障礙、肝疾病、腎疾病、肺疾病、胰臟疾病、骨疾病、消化器官疾病、神經變性疾病、糖尿病性合併症、血管內皮細胞障礙、心臟疾病、齒科疾病、褥瘡、綠內障或脫毛者。

(9) 如上述(8)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該缺血性臟器障礙為閉塞性動脈硬化症、巴格氏症、雷諾氏症、心肌梗塞、狹心症、糖尿病性神經障礙、脊柱管狹窄症、腦血管障礙、腦梗塞、肺高血壓症、骨折或阿滋海默症者。

(10) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該PGI₂激動劑為通式(I)表示之化合物或其鹽者：



R^1 表示氫原子或 C1 至 4 烷基；

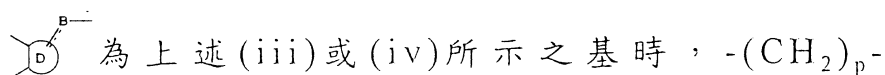
R^2 表示 (i) 氫原子、(ii) C1 至 8 烷基、(iii) 苯基或 C4 至 7 環烷基、(iv) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(v) 被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或 (vi) 被含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環取代之 C1 至 4 烷基；

R^3 表示 (i) C1 至 8 烷基、(ii) 苯基或 C4 至 7 環烷基、(iii) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(iv) 被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或 (v) 被含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環取代之 C1 至 4 烷基；

e 表示 3 至 5 之整數；f 表示 1 至 3 之整數；

p 表示 1 至 4 之整數；q 表示 1 或 2；以及

r 表示 1 至 3 之整數；但是限制條件為：



及=CH-(CH₂)_s-若鍵結於環上之 a 或 b 之位置，則 R² 及 R³ 中之環可被 1 至 3 個 C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、鹵素原子、硝基或三鹵甲基取代)。

(11) 如上述(10)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該 PGI₂ 激動劑為：

(1) (E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲胺氧基]乙基]-7,8-二羥基萘-1-基氧基]乙酸；或

(2) (Z)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲胺氧基]乙基]-7,8-二羥基萘-1-基氧基]乙酸。

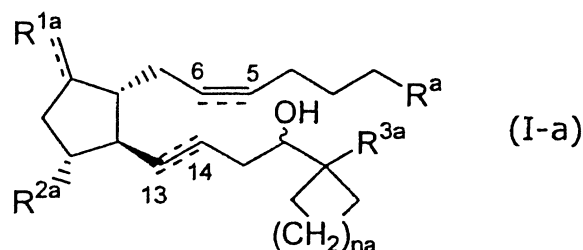
(12) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該 PGI₂ 激動劑為：

(1) (±)(1R, 2R, 3aS, 8bS)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥基-1-[(E)-(3S,4RS)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-基]-1H-環戊并[b]苯并呋喃-5-丁酸鈉鹽；

(2) 5-[(3aR, 4R, 6aS)-5-羥基-4-[(1E,3S)-3-羥基-3-(順式-4-丙基環己基)丙-1-烯基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫環戊并[b]吡咯-2-基}戊酸甲酯，或

(3) (5E)-5-[(3aS, 4R, 5R, 6aS)-4-[(1E,3S)-3-環戊基-3-羥基丙-1-烯基]-5-羥基六氫并環戊烯-2(1H)-亞基]戊酸。

(13) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP₂ 激動劑為以通式(I-a)表示之化合物、其鹽、其之前藥或其之環糊精包接化合物：



(式中， R^a 表示羧基或羥甲基；

R^{1a} 表示酮基、亞甲基或鹵素原子；

R^{2a} 表示氫原子、羥基或 C1 至 4 烷氧基；

● R^{3a} 表示氫原子、C1 至 8 烷基、C2 至 8 烯基、C2 至 8 炔基、或被 1 至 3 個下列(1)至(5)之基取代之 C1 至 8 烷基、C2 至 8 烯基或 C2 至 8 炔基：(1)鹵素原子，(2)C1 至 4 烷氧基，(3)C3 至 7 環烷基，(4)苯基，或(5)被 1 至 3 個鹵素原子、C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、硝基或三氟甲基取代之苯基；

na 表示 0 或 1 至 4 之整數；

--- 表示單鍵或雙鍵；

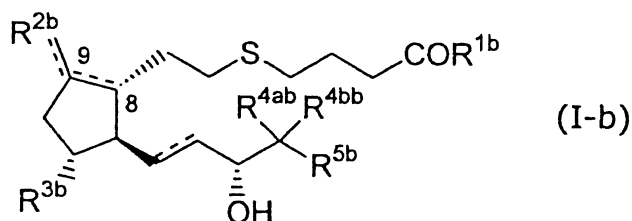
● === 表示雙鍵或參鍵；

=== 表示單鍵、雙鍵或參鍵；但是，限制條件為(1)5-6 位表示參鍵時，13-14 位不表示參鍵；(2)13-14 位表示雙鍵時，其之雙鍵表示 E 體、Z 體或 EZ 體之混合物)。

(14) 如上述(13)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP2 激動劑為(5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸。

(15) 如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP4 激動劑為以通式(I-b)表示之化合物、其鹽或其之環糊

精包接化合物：



(式中， R^{1b} 表示羥基、C1 至 6 烷氧基或 $-NR^{6b}R^{7b}$ 基(基中， R^{6b} 及 R^{7b} 各自獨立，分別表示氫原子或 C1 至 4 烷基)；

R^{2b} 表示酮基、鹵素原子或 $-O-COR^{8b}$ 基(基中， R^{8b} 表示 C1 至 4 烷基、苯基或苯基(C1 至 4 烷基))；

R^{3b} 表示氫原子或羥基；

R^{4ab} 及 R^{4bb} 各自獨立，分別代表氫原子或 C1 至 4 烷基；

R^{5b} 表示被以下 i) 至 iv) 之基取代之苯基：

i) 1 至 3 個之

C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基、

C2 至 4 烯氧基-C1 至 4 烷基、

C2 至 4 炔氧基-C1 至 4 烷基、

C3 至 7 環烷氧基-C1 至 4 烷基、

C3 至 7 環烷基(C1 至 4 烷氧基)-C1 至 4 烷基、

苯氧基-C1 至 4 烷基、

苯基-C1 至 4 烷氧基-C1-4 烷基、

C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基、

C2 至 4 烯硫基-C1 至 4 烷基、

C2 至 4 炔硫基-C1 至 4 烷基、

C3 至 7 環烷硫基-C1 至 4 烷基、

C3 至 7 環烷基 (C1 至 4 烷基硫基)-C1 至 4 烷基、

苯硫基-C1 至 4 烷基、或

苯基-C1 至 4 烷基硫基-C1 至 4 烷基；

ii) C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷基、

C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷氧基、

C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及羥基、

C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及鹵素原子、

● C1 至 4 烷基硫基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷基、

C1 至 4 烷基硫基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷氧基、

C1 至 4 烷基硫基-C1 至 4 烷基及羥基、或

C1 至 4 烷基硫基-C1 至 4 烷基及鹵素原子；

iii) 鹵代烷基或羥基-C1 至 4 烷基；或者

iv) C1 至 4 烷基及羥基；

-----表示單鍵或雙鍵；但是

限制條件為 R^{2b} 為 $-O-COR^{8b}$ 基時，8-9 位表示雙鍵)。

● (16) 如上述 (15) 記載之之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP4 激動劑為

(1) $(11\alpha, 13E, 15\alpha)$ -9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸；或

(2) $(11\alpha, 13E, 15\alpha)$ -9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸甲酯。

(17) 一種促進哺乳動物內因性修復因子產生之方法，其特徵為對哺乳動物投與有效量之選自 PGI₂ 激動劑、EP2 激動

劑及 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上激動劑者。

(18) 一種在預防及或治療哺乳動物臟器障礙之方法，其特徵為對哺乳動物投與有效量選自 PGI₂ 激動劑、EP2 激動劑或 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上者。

(19) 一種從 PGI₂ 激動劑、EP2 激動劑或 EP4 激動劑中選出之 1 種或 2 種以上激動劑之用途，係用於製造內因性修復因子產生促進劑。

(20) 一種從 PGI₂ 激動劑、EP2 激動劑或 EP4 激動劑中選出之 1 種或 2 種以上之用途，係用於製造臟器障礙之預防及/或治療劑。

(21) 一種醫藥組合物，其係由如上述(1)記載之內因性修復因子產生促進劑以及從抗血栓劑、循環改善劑、支氣管平滑肌擴張劑、抗炎症劑、局部麻醉劑、鎮痛劑、骨水泥、間接潤滑劑、PG 衍生物、內因性修復因子蛋白質、內因性修復因子基因及幹細胞中選出之 1 種或 2 種以上組合而成。

本說明書中，C1 至 4 烷基例如為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 4 烷基。

本說明書中，C1 至 6 烷基例如為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 6 烷基等。

本說明書中，C1 至 8 烷基例如為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、

己基、庚基及辛基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 8 烷基等。

本說明書中，C2 至 8 烯基例如為乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基及辛烯基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 8 烯基等。

本說明書中，C2 至 8 炔基例如為乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基及辛炔基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 8 炔基等。

● 本說明書中，C1 至 4 烷氧基例如為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 4 烷氧基等。

本說明書中，C1 至 6 烷氧基例如為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 6 烷氧基等。

本說明書中，C2 至 4 烯氧基例如為乙烯氧基、丙烯氧基及丁烯氧基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 4 烯氧基等。

本說明書中，C2 至 4 炔氧基例如為乙炔氧基、丙炔氧基及丁炔氧基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 4 炔氧基等。

本說明書中，C1 至 4 烷硫基例如為甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基及第三丁硫基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C1 至 4 烷硫基等。

本說明書中，C2 至 4 烯硫基例如為乙烯硫基、丙烯硫基及丁烯硫基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 4 烯硫基等。

本說明書中，C2 至 4 炔硫基例如為乙炔硫基、丙炔硫

基及丁炔硫基等直鏈狀或分枝鏈狀之 C2 至 4 炔硫基等。

本說明書中，鹵素原子例如為氟、氯、溴及碘原子等。

本說明書中，三鹵甲基例如為被碘原子、溴原子、氟原子或氯原子三取代之甲基。

本說明書中，C4 至 7 環烷基例如為環丁基、環戊基、環己基或環庚基等。

本說明書中，C3 至 7 環烷基例如為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基等。

本說明書中，含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環例如為氮雜丁環、氮雜戊環、吡啶、氮雜庚環或該等環之一部分或全部飽和之環。

本說明書中，C3 至 7 環烷氧基例如為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基或環庚氧基等。

本說明書中，C3 至 7 環烷硫基例如為環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基或環庚硫基等。

本說明書中，通式 (I-a) 所示之化合物之前藥例如為 (1) R^a 為 COOR^{10a} (基中 R^{10a} 表示 C1 至 6 烷基) 之化合物； (2) R^a 為 $\text{CONR}^{12a}\text{R}^{13a}$ (基中 R^{12a} 及 R^{13a} 各自獨立，分別表示氫原子或 C1 至 6 烷基) 之化合物；以及 (3) R^a 為 COOR^{10a} (基中 R^{10a} 表示與上述者相同之意義)， R^{1a} 為 $\text{R}^{11a}\text{-COO}$ [基中， R^{11a} 表示 C1-4 烷基、C1 至 4 烷氧基、苯基、苯基-C1 至 4 烷基、 $\text{R}^{14a}\text{-OOC-C1 至 4 烷基}$ 或 $\text{R}^{14a}\text{-OOC-C2 至 4 烯基}$ (基中 R^{14a} 表示氫原子或 C1 至 4 烷基)，且 8-9 位為雙鍵] 之化合物等。

本說明書中，內因性修復因子例如為血管內皮細胞增殖因子(VEGF)、肝細胞增殖因子(HGF)、各種纖維母細胞增殖因子(a/bEGF)、轉形增殖因子- β (TGF- β)、血小板源增殖因子(PDGF)、促血管生成素、低氧誘導因子(HIF)、胰島素樣成長因子(IGF)、骨形成蛋白質(BMP)、結締組織成長因子(CTGF)或上皮細胞增殖因子(EGF)等或該族之增殖因子等。

● 本說明書中，PGI₂ 激動劑亦包含例如 IP 激動劑。

本說明書中，PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑亦包含前藥體。前藥意指在活體內藉由酵素及胃酸等反應可變換為活性體之化合物。做為 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之前藥，在 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑具有胺基之情況，例如該胺基被醯化、烷基化或磷酸化之化合物[例如 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之胺基經花生醯基化、丙胺醯基化、戊胺羰基化、(5-
● 甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉甲基化、特戊醯氧甲基化、乙醯氧甲基化或第三丁基化之化合物等]；PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑具有羥基之情況，例如為該羥基被醯化、烷基化、磷酸化或硼酸化之化合物(例如 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之羥基被乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、特戊醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化、二甲胺基甲羰基化之化合物等)；PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑具有羧基之情況，例如為該羧基被酯

化或醯胺化之化合物(例如 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之羧基被乙酯化、苯酯化、羧甲酯化、二甲胺甲酯化、特戊醯氧甲酯化、乙氧羰氧乙酯化、酯化、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧羰乙酯化或甲醯胺化之化合物等)等。此等化合物可藉由本身公知之方法製造。又，PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之前藥可為水合物或非水合物之任一者。又，PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑之前藥，如日本廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷「分子設計」163 至 198 頁中之記載，可在生理條件下，變化為通式(I)所示之化合物。

本發明中，若無特別指示限定，將包含所有異構物。例如，烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、伸烷基、伸烯基及伸炔基中包含直鏈者及分枝者。再者，雙鍵、環及稠合環中之異構物(E、Z、順式及反式體)，由於不對稱碳存在而產生之異構物(R 及 S 體， α 及 β 配置，對映異構物及非對映異構物)，具有旋光性之光學活性體(D、L、d 及 l 體)，藉由層析法分離之極性體(高極性體及低極性體)，平衡化合物、迴轉異構物、彼等任意比例之混合物及消旋混合物等，全部包含於本發明內。

本發明中，若未特別預先限定，如業者顯而易知者，記號  表示鍵結於紙面之後側(亦即 α -配置)，記號  表示鍵結於紙面之前側(亦即 β -配置)，記號  表示 α -配置、 β -配置或彼等之混合物，以及記號  表示 α -配置與

β -配置之混合物。

通式(I)、通式(I-a)或通式(I-b)所示之化合物之鹽中，包含所有藥理學上容許之鹽。藥理學上容許之鹽以無毒性且水溶性者為佳。通式(I)所示之化合物之適當鹽，例如為鹼金屬(鉀、鈉及鋰等)之鹽、鹼土金屬(鈣及鎂等)之鹽、銨鹽(四甲基銨鹽及四丁基銨鹽等)、有機胺(三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊胺、苄胺、苯乙胺、六氫吡啶、單乙醇胺、二乙醇胺、參(羥甲基)甲胺、離胺酸、精胺酸、N-甲基-D-還原葡糖胺等)之鹽，酸加成鹽[無機酸鹽(鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽等)、及有機酸鹽(乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡糖醛酸鹽及葡糖酸鹽等)等]。本發明化合物之鹽亦包含溶媒合物、或上述本發明化合物之鹼(土)金屬鹽、銨鹽、有機胺鹽及酸加成鹽之溶媒合物。溶媒合物以無毒性及水溶性者為佳。適當之溶媒合物例如為水、醇系溶媒(乙醇等)等之溶媒合物。

本發明化合物，用公知方法可變換為藥理學上容許之鹽。

再者，鹽亦包含四級銨鹽。所謂四級銨鹽係通式(I)所示之化合物之氮原子被 R^0 基(R^0 基表示 C1 至 8 烷基、或被苯基取代之 C1 至 8 烷基)四級化者。

又，該鹽亦包含 N-氧化物。本發明化合物可用任意之

方法變換為 N-氧化物。所謂 N-氧化物表示通式(I)所示化合物之氮原子被氧化者。

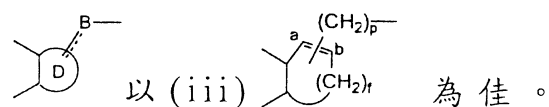
通式(I-a)及(I-b)所示之化合物，藉由使用 α -、 β -或 γ -環糊精或彼等之混合物，並以日本特公昭 50-3362 號、特公昭 52-31404 號或特公昭 61-52146 號說明書記載之方法，可變換為環糊精包接化合物。藉由變換為環糊精包接化合物，其安定性增大並且水溶性變大，因此做為藥劑使用時甚為方便。

在本說明書中，較佳樣式者係以前列腺素(PG)I₂ 激動劑、EP2 激動劑或 EP4 激動劑之持續性製劑為(缺血性)臟器障礙之預防及/或治療劑較佳，以藉由將前列腺素(PG)I₂ 激動劑、EP2 激動劑或 EP4 激動劑之持續性製劑局部投與至缺血部位或障礙部位之(缺血性)臟器障礙之預防及/或治療劑為更佳。

在本說明書中，PGI₂ 激動劑包含所有至目前為止已知之 PGI₂ 激動劑以及今後所發現之 PGI₂ 激動劑。

舉例言之，PGI₂ 激動劑以通式(I)所示之化合物或其鹽為佳。

再者，通式(I)中，

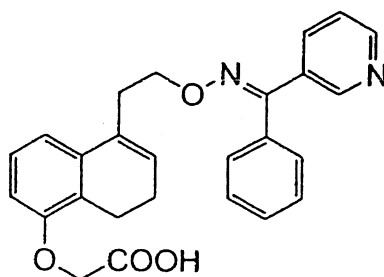


通式(I)中，R² 較佳為(iii)苯基或 C4 至 7 環烷基、(iv)含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(v)被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或(vi)被含 1 個氮原子之 4 至 7 員

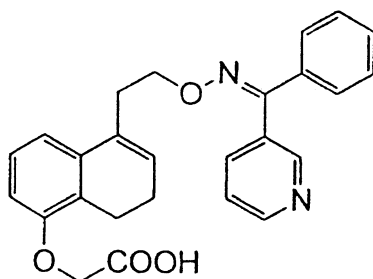
單環取代之 C1 至 4 烷基；特佳為 (iii) 苯基或 C4 至 7 環烷基或 (iv) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環。

通式 (I) 中， R^3 較佳為 (ii) 苯基或 C4 至 7 環烷基、(iii) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(iv) 被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或 (v) 被含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環取代之 C1 至 4 烷基；特佳為 (ii) 苯基或 C4 至 7 環烷基或 (iii) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環。再者，更佳為：

● 化合物 1：(E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸



化合物 2：(Z)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸



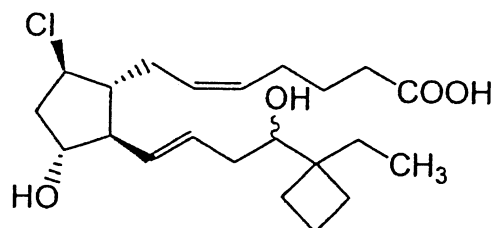
又，其他 PGI₂ 激動劑例如為貝拉前列腺素鈉鹽[(±)-(1R, 2R, 3aS, 8bS)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥基-1-[(E)-(3S,4RS)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-基]-1H-環戊并[b]苯并

呋喃-5-丁酸鈉鹽]、OP-2507(5-{(3aR, 4R, 6aS)-5-羥基-4-[(1E, 3S)-3-羥基-3-(順式-4-丙基環己基)丙-1-烯基]-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氫環戊并[b]吡咯-2-基}戊酸甲酯、或 OP-41483((5E)-5-[(3aS, 4R, 5R, 6aS)-4-[(1E, 3S)-3-環戊基-3-羥基丙-1-烯基]-5-羥基六氫并環戊烯-2(1H)-亞基]戊酸)等，以化學安定的碳前列環素系(carbacyclin)PGI₂ 相關化合物為佳。

在本說明書中，EP 2 激動劑包含所有至目前為止已知之 EP2 激動劑以及今後所發現之 EP2 激動劑。例如目前為止已知之 EP2 激動劑，日本特開平 11-193268 號記載之化合物，亦即上述通式(I-a)所示之化合物、其鹽、其之前藥或其之環糊精包接化合物等。

其他 EP2 激動劑例如 WO99/33794 號、歐洲專利申請案公開第 974580 號、WO95/19964 號、WO98/28264 號、WO99/19300 號、歐洲專利申請案公開第 0911321 號、WO98/58911 號、美國專利第 5698598 號、美國專利第 6376533 號、美國專利第 4132738 號、或美國專利第 3965143 號說明書記載之化合物等。

通式(I-a)所示之化合物中，更佳化合物例如為化合物 3：(5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸：



(特開平 11-193268 號說明書中實施例 17 記載之化合物)，其離胺酸鹽或其之 α -環糊精包接化合物等。

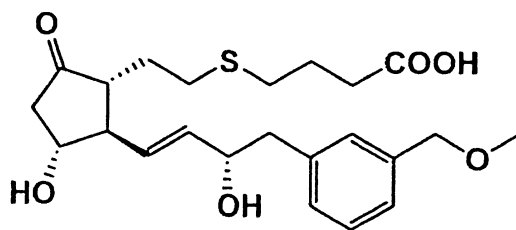
在本說明書中，EP 4 激動劑包含所有至目前為止已知之 EP4 激動劑以及今後所發現之 EP4 激動劑。例如，目前為止已知之 EP4 激動劑為 WO00/03980 號說明書記載之化合物，亦即上述通式 (I-b) 所示之化合物、其鹽、其之前藥或其之環糊精包接化合物等。

其他 EP4 激動劑等例如 WO99/02164 號、WO00/16760 號、WO00/18744 號、WO00/21542 號、WO00/38663 號、WO00/38690 號、WO00/38667 號、WO00/40248 號、WO00/54809 號、WO01/10426 號、歐洲專利申請案公開第 1110949 號、歐洲專利申請案公開第 1121939 號、歐洲專利申請案公開第 1132086 號、WO200172268 號、特開 2002-104939 號、WO02/42268 號、特開 2002-179595 號、WO02/47669 號、WO03/035064 號、WO03/035064 號、WO03/053923 號或美國專利第 6552067 號說明書記載之化合物等。

通式 (I-b) 所示之化合物之中，更佳化合物為：

化合物 4：(11 α , 13E, 15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯

酸：



(WO00/03980 號說明書中實施例 3 記載之化合物)，以及(11 α ,13E,15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸甲酯等。

(本發明化合物之製造方法)

本發明所用之 PGI₂ 激動劑中，例如通式(I)所示之化合物之製造方法係揭示於特開平 6-87811 號說明書中。

舉例言之，(E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸(化合物 1)記載於實施例 2 (g)中。

又，(Z)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸(化合物 2)記載於實施例 2 (f)中。

貝拉前列腺素鈉鹽[(±)-(1R,2R,3aS,8bS)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥基-1-[(E)-(3S,4RS)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-基]-1H-環戊并[b]苯并呋喃-5-丁酸鈉鹽]之製造方法被揭示於特開昭 62-134787 號說明書中。

OP-2507(5-[(3aR,4R,6aS)-5-羥基-4-[(1E,3S)-3-羥基-3-(順式-4-丙基環己基)丙-1-烯基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫環戊并[b]吡咯-2-基]戊酸甲酯之製造方法揭示於特開昭 61-

30519 號說明書中。

OP-41483 ((5E)-5-[(3aS, 4R, 5R, 6aS)-4-[(1E,3S)-3-環戊基-3-羥基丙-1-烯基]-5-羥基六氫并環戊烯-2(1H)-亞基]戊酸)之製造方法揭示於特開昭 54-130543 號說明書中。

通式(I-a)所示之化合物之製造方法，揭示於特開平 11-193268 號說明書中。例如(5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸(化合物 3)記載於實施例 17 中。

通式(I-b)所示之化合物之製造方法，揭示於 WO00/03980 號說明書中。例如(11 α , 13E, 15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸(化合物 4)記載於實施例 3 中。

[毒性]

本發明之藥劑之毒性非常低，做為醫藥上十分安全。

●(產業上之利用可能性)

[在醫藥品上之適用性]

PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑由於具有血管新生促進作用，因此可用於做為缺血性臟器障礙(例如閉塞性動脈硬化症、巴格氏症、雷諾氏症、心血管障礙(例如心肌梗塞、狹心症等)、糖尿病性神經障礙、脊柱管狹窄症、缺血性腦障礙(例如腦血管障礙、腦梗塞等)、肺高血壓症、骨折或阿滋海默症等)之預防及/或治療劑。又，PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑由於具有內因性修復因子產

生促進作用，因此藉由分化誘導作用以從各個幹細胞進行組織修復，而在各種臟器障礙[例如肝疾病(例如猛暴性肝炎、急性肝炎、肝硬變、脂肪肝及肝移植等)、腎疾病(例如急性腎不全及慢性腎不全等)、肺疾病(例如急性肺炎、肺纖維症、肺高血壓症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及氣喘等)、胰臟疾病(例如糖尿病及慢性胰臟炎等)、骨疾病(例如變形性關節炎、關節風濕症、骨質疏鬆症、骨折及骨膜損傷等)、消化器官疾病(例如胃潰瘍、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸病及克隆症)、神經變性疾病(例如腦中風、帕金森氏症、阿茲海默症、脊柱管狹窄症、腦血管障礙及腦底動脈閉塞症等)、糖尿病性合併症(例如神經障礙、皮膚潰瘍、腎症及網膜症等)、血管內皮細胞障礙(例如 PTCA(及經皮經管冠狀動脈形成術)後之再狹窄及動脈硬化等)、心臟疾病(例如上室性頻脈性不整脈、鬱血性心臟功能不全、冠狀動脈疾病、特發性心肌症及擴張型心肌症等)、齒科疾病(例如牙周病、拔牙傷口、口腔創傷及牙周組織障害等)、褥瘡、綠內障及脫毛等]之預防及/或治療。

本發明之內因性修復因子產生促進劑之有效成分，可從 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑之同種群及異種群中任意選出 1 種或 2 種以上以適宜比率組合使用。

本發明之 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑，亦包含例如 PGE₁、PGE₂ 及 PGI₂、其等之衍生物(例如 6-酮基 PGE₁、奧諾前列腺素(ornoprostil)、利馬前列腺素、安前列腺素(enprostil)及米索前列腺素(misoprostil))、其等

之前藥、彼等之持續性製劑(緩釋性製劑)(例如脂質 PGE1 等)或彼等之內因性誘導劑，亦可將彼等 1 種或 2 種以上適當配合使用。

本發明藥劑為了(1)補足及/或增強本發明藥劑之預防及/或治療效果，(2)改善本發明藥劑之動態及吸收及降低投與量，及/或(3)減輕本發明藥劑之副作用等目的，可與其他藥劑組合，做為併用劑投與。

● 本發明藥劑與其他藥劑之併用劑，可於一個製劑中添加兩成分而以配合劑形態投與，或者亦可採取將其各自製成製劑而進行投與之形態。將其各自製成製劑而進行投與之情況，包含同時投與及有時間差之投與。又，有時間差之投與，可先投與本發明藥劑，隨後再投與其他藥劑，亦可先投與其他藥劑，隨後再投與本發明藥劑，各個投與方法可相同亦可互異。

其他藥劑可為低分子化合物，亦可為高分子蛋白質、
● 多肽、聚核苷酸(DNA、RNA、基因)、反義核苷酸、誘餌核酸(RNA aptamer)及抗體，或者疫苗，從組織分離之幹細胞等。其他藥劑之投與量，可以臨床上使用之用量為基準適當地選擇。又，本發明藥劑與其他藥劑之配合比可視投與對象之年齡及體重、投與方法、投與時間、對象疾病、症狀及組合等而適當地選擇。例如對於本發明藥劑 1 質量份，可使用 0.01 至 100 質量份之其他藥劑。其他藥劑，可從以下所示之同種群及異種群中選出 1 種或 2 種以上並以適當比率組合投與。

藉由上述併用劑，可以發揮預防及/或治療效果之對象疾病無特殊限定，只要為上述併用劑能補充及/或增強本發明藥劑之預防及/或治療效果之疾病即可。

關於其他藥劑，例如為抗血栓劑、循環改善劑、支氣管平滑肌擴張劑、抗炎症劑、局部麻醉劑、鎮痛劑、骨水泥、關節潤滑劑、前列腺素衍生物、內因性修復因子蛋白質、內因性修復因子基因及各臟器幹細胞等。

抗血栓劑例如為肝素製劑(肝素鈉、肝素鈣及達太潘鈉等)；口服抗凝血劑[苳丙酮香豆素鈉(warfarin sodium)]；抗凝血酶藥[加貝酯甲磺酸鹽(gabexate mesilate)、奈莫司他甲磺酸鹽(hamamostat mesilate)及阿加斯羅般(argathroban)等]；血小板凝集抑制藥[阿斯匹靈、潘生丁(dipyridamol)、鹽酸噻氯吡啶(ticlopidin HCl)、貝拉前列腺素鈉(beraprost sodium)、西羅史塔唑(silostazol)、奧札格雷鈉(sodium ozagrel)、鹽酸殺波格雷特(sapogrelate HCl)及二十五酸乙酯(ethyl icosapentate)等]；血栓溶解藥[尿激酶(urokinase)、組織激酶(tisokinase)、阿特普酵素(alteplase)、那替普酵素(nateplase)、蒙特普酵素(montepase)及巴米特普酵素(pamiteplase)等]；因子Xa抑制藥；及因子VIIa抑制藥等。

循環改善抑制劑例如為酒石酸苳哌酚醇(ifenprodil tartrate)、阿尼西坦(aniracetam)、鹽酸督奈派狄爾(donepedil HCl)、鹽酸阿曼塔狄爾(amantadil HCl)、尼色勾丁、異丁司特(ibudilast)、罌粟鹼(papaverin)系、煙鹼系、

鈣離子拮抗劑、 β 受體激動藥及 α 受體抑制藥等。

支氣管平滑肌抑制劑例如為 β 2 刺激劑[例如鹽酸麻黃鹼 (ephedrine HCl)、異丙基腎上腺素硫酸鹽 (isoproterenol sulfate)、丁腎上腺素硫酸鹽 (salbutamol sulfate) 及第三丁氯喘通 (tulobuterol HCl) 等]；茶鹼藥[例如二丙茶鹼 (diprophyllin)、胺基茶鹼 (aminophyllin) 及膽鹼茶鹼 (cholintheophyllin) 等]；或抗膽鹼藥[例如異丙托品溴化物 (ipratropium bromide)、氟托品翁溴化物 (flutropium bromide) 及乙東莨菪鹼溴化物 (oxitropium bromide)] 等。

局部麻醉藥例如為類固醇劑、普魯卡因 (procaine)、鹽酸古柯鹼 (cocaine HCl)、鹽酸利多卡因 (lidocaine HCl) 及鹽酸羅派卡因 (ropivacaine HCl) 等。

鎮痛劑例如為阿斯匹靈、消炎痛 (indomethacin)、二克氯吩鈉 (diclofenac)、美洛昔康 (meloxicam) 及希樂葆 (celecoxib) 等非類固醇性抗炎症藥 (NSAID)；可待因 (codeine) 及嗎啡等鴉片類鎮痛藥；潘他唑新 (pentazocin)；丁基原啡因 (buprenorphine) 及氫溴酸酚甲唑辛 (eptazocin HBr) 等。

骨水泥例如磷酸鈣等。

關節潤滑劑例如史分尼爾 (suvenil) 等。

前列腺素衍生物例如為 PGE1、PGE2、PGI2 或彼等之前藥、脂質 PGE1、6-酮基 PGE1、6-酮基 PGE1 衍生物、奧諾前列腺素、利馬前列腺素、安前列腺素及米索前列腺素等。

在「內因性修復因子蛋白質及內因性修復因子基因」中做為內因性修復因子者，例如為血管內皮細胞增殖因子(VEGF)、肝細胞增殖因子(HGF)、各種纖維母細胞增殖因子(a/bFGF)、轉形增殖因子- β (TGF- β)、血小板之原增殖因子(PDGF)、促血管生成素、低氧誘導因子(HIF)、胰島素樣成長因子(IGF)、骨形成蛋白質(BMP)、結締組織成長因子(CTGF)或上皮細胞增殖因子(EGF)等或該族之增殖因子等。

再者，能補足及/或增強本發明藥劑之預防及/或治療效果之其他藥劑，不只包含迄今已發現具有上述機構者，亦包含今後再發現者。

本發明藥劑，或本發明藥劑與其他藥劑之併用劑，針對上述目的使用時，通常可藉由全身性或局部性，經口或非經口之形式投與。

投與量雖然視年齡、體重、症狀、治療效果、投與方法及處理時間等而異，但通常經口投與時，成人每人每次之劑量在 1ng 至 100mg 之範圍內，1 日 1 次至數次；或者非經口投與持續性製劑時，成人每人每次之劑量在 0.1ng 至 50mg 之範圍內，1 日 1 次至數次，一週一次至數次，或者三個月一次至數次；持續性地從靜脈內投與時，1 日投與 1 小時至 24 小時之範圍。

當然，如前述之投與量將依照各種條件而變動，有比上述投與量少而足夠之情況，亦有必須超過該範圍之情況。

投與本發明之藥劑，或本發明藥劑與其他藥劑之併用劑時，可使用供經口投與之內服用固形劑或內服用液形劑，以及供非經口投與之注射劑、皮下及肌肉注射劑、外用劑、栓劑、點眼劑、吸入劑或醫療用具含有劑等。

供經口投與之內服用固形劑可包含錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑及顆粒劑等。膠囊劑包含硬膠囊劑及軟膠囊劑。

此種內服用固形劑中所具有之一種或以上之活性物質可維持原樣，或與賦形劑(乳糖、甘露醇、葡萄糖、微結晶纖維素或澱粉等)、黏合劑(羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮及矽酸鋁鎂等)、崩散劑(纖維素二醇酸鈣等)、潤滑劑(硬脂酸鎂等)、安定劑、及溶解輔助劑(穀胺酸或天冬胺酸等)等混合，並依照常法進行製劑化。又，視需要亦可以包衣劑(白糖、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素 酸酯等)包覆，再者，亦可包覆 2 層以上。更且，亦包含如明膠等可吸收物質之膠囊。

供經口投與之內服用液形劑，可包含藥劑上容許之水劑、懸浮劑、乳劑、糖漿劑或酏劑等。在此等液劑中，具有一種或以上之活性物質，係於一般使用之稀釋劑(例如精製水、乙醇或彼等之混合液等)中溶解、懸浮或乳化。更且該液劑，亦可含有濕潤劑、懸浮劑、乳化劑、甘味劑、風味劑、芳香劑、保存劑或緩衝劑等。

非經口投與之外用劑劑型，包含例如軟膏劑、凝膠劑、乳膏劑、溼布劑、貼附劑、擦劑、噴霧劑、吸入劑、噴劑、氣溶膠劑、點眼劑及點鼻劑等。又亦可封入活體內可分解

之聚合物中，做為醫療用具(用於手術及骨折治療之螺栓)使用。彼等包含一種或以上之活性物質，根據公知之方法，或通常使用之處方而製造。

軟膏劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質懸浮或熔融於基劑中而調製。軟膏基劑可從公知或通常使用者中選出。例如從高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(己二酸、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉荳蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯及油酸酯等)，蠟類(蜜蠟、鯨蠟、地蠟等)，界面活性劑(聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)，高級醇(鯨蠟醇、硬脂醇、及十八碳/十六碳混合醇等)，矽酮油(二甲基聚矽氧烷等)，烴類(親水凡士林、白色凡士林、精製羊毛脂、流動石蠟等)，二元醇類(乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、巨乙二醇(商品名：Macrogol)等)，植物油(蓖麻子油、橄欖油、麻油、松節油等)，動物油(貂油、卵黃油、角鯊烷、角鯊烯等)，水，吸收促進劑、斑疹防止劑中選出者，可單獨或2種以上混合使用。更且，亦可含有保溼劑、保存劑、安定化劑、抗氧化劑或著香劑等。

凝膠劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質熔融於基劑中而調製。凝膠基劑可從公知或通常使用者中選出。例如從低級醇(乙醇、異丙醇等)，凝膠化劑(羧甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及乙基纖維素等)，中和劑(三乙醇胺、二異丙醇胺等)，界面活性劑(單硬脂酸聚乙二醇酯等)，樹膠類，水，

吸收促進劑及斑疹防止劑中選出，可單獨或2種以上混合使用。再者，亦可含有保存劑、抗氧化劑或著香劑等。

乳膏劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質於基劑中熔融或乳化而調製。乳膏基劑可從公知或通常使用者中選出。例如從高級脂肪酸酯、低級醇、烴類、多元醇(丙二醇、1,3-丁二醇等)，高級醇(2-己基癸醇、鯨蠟醇等)，乳化劑(聚氧化乙烯烷基醚類或脂肪酸酯等)，水，吸收促進劑及斑疹防止劑中選出，可單獨或2種以上混合使用。再者，亦可含有保存劑、抗氧化劑或著香劑等。

溼布劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質熔融於基劑中，形成熔合物，再展延塗佈於支持體上而製造。溼布基劑可從公知或通常使用者中選出。例如從增黏劑(聚丙烯酸、聚乙基吡咯烷酮、阿拉伯膠、澱粉、明膠或甲基纖維素等)，濕潤劑(尿素、甘油或丙二醇等)，充填劑(高嶺土、氧化鋅、滑石、鈣或鎂等)，水，溶解輔助劑，賦黏劑及斑疹防止劑中選出，可單獨或2種以上混合使用。再者，亦可含有保存劑、抗氧化劑或著香劑等。

貼附劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質熔融於基劑中，再展延塗佈於支持體上而製造。貼附劑用之基劑可從公知或通常使用者中選出。例如從高分子基劑、油脂、高級脂肪酸、賦黏劑及斑疹防止劑中選出，可單獨或2種以上混合使用。再者，亦

可含有保存劑、抗氧化劑或著香劑等。

擦劑可根據公知或通常使用之處方而製造。例如將一種或以上之活性物質溶解、懸浮或乳化於從水、醇類(乙醇或聚乙二醇等)、高級脂肪酸、甘油、肥皂、乳化劑及懸浮劑中選出之 1 種或 2 種以上之混合物中而調製。再者，亦可含有保存劑、抗氧化劑或著香劑等。

噴霧劑、吸入劑及噴劑，除含有一般使用之稀釋劑以外，亦可含有如亞硫酸氫鈉等安定劑及賦予等張性之緩衝劑(例如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸等等張劑)。噴劑之製造方法，詳細記載於例如美國專利第 2,868,691 號及美國專利第 3,095,355 號中。

供非經口投與之注射劑，包含溶液、懸浮液、乳液，及用時溶解或懸浮於溶劑中而使用之固形注射劑。注射劑係將一種或以上之活性物質於溶劑中溶解、懸浮或乳化而使用。此等注射劑可注射於靜脈內、動脈內、肌肉、皮下、腦內、關節內、骨內及其他臟器局部處所，或者使用附針之血管導管直接投與。溶劑可使用例如注射用蒸餾水、生理食鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇及乙醇等醇類等，以及彼等之組合。再者，該注射劑亦可含有安定劑、溶解輔助劑(穀胺酸、天冬胺酸或聚山梨酸酯 80(登錄商標為 Polysorbate 80)等)、懸浮劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑或保存劑等。彼等可藉由最後步驟中之滅菌或無菌操作法而製造。再者無菌固形劑亦可製造成例如凍結乾燥品，而於其使用前無菌化或使用無菌之注射用蒸餾水或其他溶劑

溶解而使用。

供非經口投與之點眼劑，可包含點眼液、懸浮型點眼液、乳化型點眼液、用時溶解型點眼液及眼軟膏。

該等點眼劑可根據公知之方法而製造。例如可將一種或以上之活性物質溶解、懸浮或乳化於溶劑中而使用。點眼劑之溶劑可使用例如滅菌精製水、生理食鹽水、其他水性溶劑或注射用非水性用劑(例如植物油等)及彼等之組合。點眼劑，亦可視需要適宜地選擇及包含等張化劑(氯化鈉或濃甘油等)、緩衝化劑(磷酸鈉或乙酸鈉等)、界面活性劑(聚山梨酸酯 80(商品名)、硬脂酸聚氧乙烯(Polyoxyl)-40 酯或聚氧化乙烯硬化蓖麻子油等)、安定化劑(檸檬酸鈉或乙二胺四乙酸鈉)及防腐劑(烷二甲苄基氯化銨或對羥苯甲酸酯等)等。彼等可藉由最後步驟中之滅菌或無菌操作法而製造。再者無菌固形劑亦可製造成例如凍結乾燥品，而於其使用前使用無菌化或無菌之滅菌精製水或其他溶劑溶解而使用。

供非經口投與之吸入劑，包含氣溶膠劑、吸入用粉末劑或吸入用液劑，該吸入用液劑亦可為於使用時溶解或懸浮於水或其他適當媒體而使用之形態。

該等吸入劑可根據公知之方法而製造。

舉例言之，吸入用液劑之情況，可依照需要適宜地選擇防腐劑(烷二甲苄基氯化銨或對羥苯甲酸酯等)、著色劑、緩衝化劑(磷酸鈉或乙酸鈉等)、等張化劑(氯化鈉或濃甘油等)、增黏劑(羧乙烯基聚合物等)或吸收促進劑等而調

製。

在吸入用粉末劑之情況，可依照需要適宜地選擇潤滑劑(硬脂酸或其鹽等)、粘合劑(澱粉或糊精等)、賦形劑(乳糖或纖維素等)、著色劑、防腐劑(烷二甲苄基氯化銨或對羥苯甲酸酯等)或吸收促進劑等而調製

投與吸入用液劑時可使用普通噴霧器(霧化器或噴霧器)，投與吸入用粉末劑時可使用普通粉末藥劑用之吸入投與器。

供非經口投與之其他組合物，包括含有一種或以上之活性物質且依照常用方法處方之供直腸內投與之栓劑及供陰道內投與之栓劑等。

[局部之適用性]

本發明之局部投與，只要對疾病之部位可局部性地供給本發明藥劑或者本發明藥劑與其他藥劑之併用劑即可，其投與方法並無限定。例如為投與至肌肉內、皮下、血管內、心肌內、肺泡內、關節部位、脊椎內、骨部、齒根部、及障礙臟器等之注射劑、包埋劑、醫療用具(支架、固定螺栓、固定器及線等)中含有本發明藥劑或者本發明藥劑與其他藥劑之併用劑之醫療用具含有劑，或經包覆之包覆劑、顆粒劑或散劑等固形製劑、貼附劑、凝膠劑、軟膏劑、薄膜劑、封入活體內可分解之聚合物中之製劑、或經封入之醫療用具等等。

本發明之持續性製劑，只要對疾病之部位可持續性地供給有效成分即可，對其製劑並無限定。例如緩釋性注射

劑(例如微膠囊製劑、微球粒製劑或奈米膠囊製劑)、包埋製劑(例如薄膜製劑等)、軟膏劑、醫療器具(支架、固定螺栓及縫合線等)含有效成分或經包覆之包覆劑等。

本發明之微膠囊製劑、微球粒製劑或奈米膠囊製劑，為含有活性成分做為有效成分，以及活體內分解性聚合物之微粒子狀醫藥組合物。

在本發明之藥物緩釋系統中，具有身體吸收性高分子，而可藉由天然高分子或合成高分子而達成。從其緩釋速度之控制機構有分解控制型、擴散控制型及膜透過控制型等。

在為本發明之身體吸收性高分子之天然高分子中，有植物產生多糖(例如纖維素、澱粉及藻酸等)、動物產生多糖及蛋白質(例如甲殼素、蟹殼糖、膠原、明膠、白蛋白及葡萄糖胺聚糖等、微生物產生之聚酯及多糖(例如聚-3-羥基烷酸酯及透明質酸等)。

本發明之活體內分解性聚合物，例如為脂肪酸酯聚合物或其共聚物、聚丙烯酸酯類、聚羥基丁酸類、聚亞烷草酸酯類、聚原酯(Polyortho ester)類、聚碳酸酯及聚胺基酸類，可以使用其中之1種或將其混合使用。脂肪酸酯聚合物或其共聚物，例如為聚乳酸、聚乙醇酸、聚檸檬酸、聚蘋果酸、聚琥珀酸乙二酯、聚琥珀酸丙二酯、聚- ϵ -己內酯、聚 酸·己二酸丁二酯或乳酸-乙醇酸共聚物，可以使用其中之1種或將其混合使用。此外，亦可將聚 α -氰基丙烯酸酯、聚 β -羥基丁酸、聚草酸三亞甲酯、聚原酯、聚原

碳酸酯、聚碳酸乙二酯、聚 γ -苄基-L-穀胺酸、聚乙烯醇、聚酯碳酸酯、聚酸酐、聚氰基丙烯酸酯、磷氮高分子(poly phosphazene)或聚 L-丙胺酸，可以使用其中之 1 種或將其混合使用。其中，以聚乳酸、聚乙醇酸、或乳酸-乙醇酸共聚物為佳，而以乳酸-乙醇酸共聚物更佳。

本發明使用之此等活體內分解性高分子聚合物之平均分子量以約 2,000 至約 800,000 者為較佳，而以約 5,000 至約 200,000 者為更佳。例如，聚乳酸中，其重量平均分子量以約 5,000 至約 100,000 者為較佳。而以約 6,000 至約 50,000 者為更佳。聚乳酸可依照本身公知之製造方法而合成。乳酸-乙醇酸共聚物中，該乳酸與乙醇酸之組成比以約 100/0 至約 50/50(w/w)為較佳，而以約 90/10 至約 50/50(w/w)為特佳。乳酸-乙醇酸共聚物之重量平均分子量以約 5,000 至約 100,000 為較佳。而以約 10,000 至約 80,000 為更佳。乳酸-乙醇酸共聚物可依照本身公知之製造方法而合成。又，初期為了抑制突爆，亦可添加鹼性胺基酸類(例如精胺酸等)。

本說明書中，重量平均分子量係指藉由膠體滲透層析法(GPC, Gel permeation chromatography)測定之以聚苯乙烯換算之之分子量。

上述活體內分解性高分子聚合物，在可達成本發明目的之範圍，可根據有效成分之藥理活性強度及目標藥物之釋出而變更，例如可使用對該生理活性物質約 0.2 至 10,000 倍(質量比)之量，而以約 1 至 1,000 倍(質量比)之量為較

佳，以約 1 至 100 倍(重量比)之量為更佳。

本發明之微球粒、微膠囊或奈米膠囊，可使用例如水中乾燥法(例如 o/w 法、w/o 法或 w/o/w 法等)、相分離法、噴霧乾燥法、藉由超臨界流體之造粒法，或參照此等方法而製造。

以下，說明關於水中乾燥法(o/w 法)及噴霧乾燥法之具體製造方法。

● (1)水中乾燥法(o/w 法)：在本方法中，首先製造活體內分解性聚合物之有機溶媒溶液。本發明之微球粒、微膠囊或奈米膠囊之製造時所使用之有機溶媒，以沸點 120℃ 以下者為較佳。該有機溶媒例如為鹵化烴(例如二氯甲烷或氯仿等)、脂肪族酯(例如乙酸乙酯等)、醚類、芳香族烴及酮類(丙酮等)等。亦可將其等 2 種以上以適宜之比例混合使用。有機溶媒以二氯甲烷或乙腈為較佳。有機溶媒以二氯甲烷為更佳。活體內分解性聚合物於有機溶媒溶液中之濃度，雖隨活體內分解性聚合物之分子量及有機溶媒之種類而異，然而一般從約 0.01 至約 80%(v/w)中選擇。而以約 0.1 至約 70%(v/w)為較佳，以約 1 至約 60%(v/w)為更佳。

在由此方式得到之活體內分解性聚合物之有機溶媒溶液中，添加有效成分並使之溶解。該有效成分之添加量，雖隨藥物之種類、血管形成作用及效果之持續時間等而異，不過活體內分解性高分子聚合物在有機溶媒溶液中之濃度，一般為約 0.001%至約 90%(w/w)，而以約 0.01%至

約 80%(w/w)為較佳，以約 0.3 至約 30%(w/w)為更佳。

繼而，將以此種方式調製之有機溶媒溶液進一步加入水相中，使用攪拌機或乳化機等形成 o/w 乳液。此時，水相體積一般為油相體積之約 1 倍至約 10,000 倍。以從約 2 倍至約 5,000 倍中選擇為更佳。又，以從約 5 倍至約 2,000 倍中選擇為特佳。在上述外相之水相中亦可添加乳化劑。關於乳化劑，只要能形成安定之 o/w 乳液者，任一種均可。做為乳化劑者，例如為陰離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑、聚氧化乙烯蓖麻子油衍生物、聚乙烯基吡烷酮、聚乙烯醇、羧甲基纖維素、卵磷脂及明膠等。亦可將彼等適宜地組合使用。外水相中之乳化劑之濃度，以約 0.001% 至約 20%(w/w)為較佳，而以約 0.01% 至約 10%(w/w)為更佳，以約 0.05% 至約 5%(w/w)為特佳。

在油相之溶媒之蒸發方面，可採用通常使用之方法。該方法係一邊使用攪拌機或電磁攪拌器等攪拌，一邊在常壓或徐徐減壓下進行，或一邊使用迴轉蒸發器等調節真空度而進行。將如此得到之微球粒，以離心分離法或過濾分取後，將微球粒表面附著之游離有效成分及乳化劑等，用例如界面活性劑溶液或醇等重覆洗淨數次後，再分散於蒸餾水或含有賦形劑(甘露糖醇、山梨糖醇或乳糖等)之分散溶媒等中，並進行凍結乾燥。上述 o/w 法中，亦可藉由將有效成分分散於活體內分解性聚合物之有機溶媒溶液中方法，亦即 s/o/w 法而製造微球粒。

(2)在藉由噴霧乾燥法製造微球粒之情況，係將溶解有

活體內分解性聚合物以及有效成分之有機溶媒或乳液，用噴嘴噴霧在噴霧乾燥裝置(噴霧乾燥機)之乾燥室內，然後在極短時間內使微粒化液滴內之有機溶媒或水揮發，而調製微球粒。噴嘴例如為二液體噴嘴型、加壓噴嘴型或迴轉盤型等。此時，依期望，在 o/w 乳液噴霧之同時，為了防止微球粒凝集，將有機溶媒或凝集防止劑(甘露糖醇、乳糖或明膠等)之水溶液藉由其他噴嘴噴霧亦有效。此種方式得到之微球粒，需要時可藉由加溫及減壓化，使微球粒中之水分及溶媒之除去進行得更為完全。

薄膜製劑係將上述活體內分解性聚合物與有效成分溶解於有機溶媒中後，蒸餾至乾涸，形成薄膜狀物，或將活體內分解性聚合物與有效成分溶解於適當溶劑中後，添加增粒劑(纖維素類或聚碳酸酯類等)，形成凝膠化物等。

本發明之微球粒、微膠囊或奈米微球，舉例而言，亦可照原樣或將球狀、棒狀、針狀、螺栓狀、線狀、丸粒狀、薄膜狀或乳膏狀之醫藥組合物做為原料物質，進行種種劑型之製劑化。

再者，亦可將此等製劑做成為局部投與用之非經口劑[例如投與至肌肉內、皮下、皮內、心肌內、腹腔內、支氣管內、血管內、肺泡內、血管內皮損傷部位、腦內、髓內、硬膜內、硬膜外、關節內、脊椎內、骨部位、齒周部位及各種臟器內等之注射劑、包埋劑、顆粒劑及散劑等固形製劑、懸浮劑等液劑、貼附劑、薄膜製劑、軟膏劑等、使醫療用具(支架、螺栓及縫合線等)中含有有效成分之醫療用

具含有劑、或經包覆之包覆劑等]等投與。又，可以使用血管導管等，例如直接投與至例如心肌缺血部位等。

例如，將微球粒製成注射劑時，藉由將微球粒與分散劑、保存劑、等張化劑、緩衝劑或 pH 調整劑等共同形成水性懸浮劑，可以得到實用性之注射用製劑。又，與植物油或於其中混合卵磷脂等磷脂質者或者與中鏈脂肪酸三甘油酯(例如米古里歐耳-812 等)一起分散，形成油性懸浮劑，而製成可實際使用之注射劑。

微球粒之粒徑，例如做為懸浮注射劑使用之情況，只要能滿足其分散度及通針性之範圍即可，例如平均粒徑可為約 0.1 至約 300 μm 之範圍。其中以約 1 至 150 μm 為較佳，以約 2 至 100 μm 範圍之粒徑為更佳。本發明之醫藥組合物，以如上述之懸浮液為較佳。本發明之醫藥組合物以微粒子狀為較佳。因為該醫藥組合物雖係經由一般皮下或肌肉內注射用之注射針投與，但對患者不會賦予過度之痛苦。本發明之醫藥組合物以注射劑為特佳。在將微球粒製成無菌製劑上，例如有使製造全部步驟無菌化之方法、藉由 γ 射線滅菌之方法或添加防腐劑之方法等，不過並無特別限定。

本發明之醫藥組合物，有效成分之作用具有緩釋性，該緩釋期間雖隨活體內分解性聚合物之種類及添加量等而異，不過一般皆具有 1 週至 3 個月之緩釋期間，因而藉由在(缺血性)臟器障礙部位中促進各種內因性修復因子產生，因此可以用做幹細胞之分化誘導促進劑及血管新生促

進劑。

本發明之醫藥組合物之投與量，雖視有效成分之種類及含量、劑型、藥物釋出之持續時間及投與對象動物等而異，不過只要為有效成分之有效量即可。例如做成微球粒使用於缺血部位之情況，1次之投與量，對每一成人(體重 50kg)而言，有效成分為從約 0.001mg 至 500mg，以約 0.01mg 至 50mg 為較佳，可於 1 週至 3 個月期間投與 1 次。

又，對於 ASO、巴格氏症或糖尿病性神經障害等之手足冷感、麻木感、間歇性跛行、安靜時疼痛或皮膚潰瘍等而言，例如以將本發明之藥劑或其之持續性製劑經由肌肉內連續投與至患病部位或其之近旁且 1 日至 4 週投與一次為較佳。

對於心肌梗塞及狹心症而言，例如以將本發明之藥劑或其之持續性製劑直接經由肌肉內投與至心肌缺血部位或其之近旁為較佳，該投與以於開胸下直接，或用附針之血管導管等肌肉注射為較佳。在投與期間，以約每 1 日至 4 週連續地肌肉內投與 1 次為較佳。

對於骨質疏鬆症、齒周組織損傷、骨折及變形性關節炎等而言，以將本發明之藥劑或其之持續性製劑單獨或與骨水泥、關節潤滑劑或修補用具等混合下，投與至患病部位或其之近旁為較佳。

對於肺高血壓症及 COPD 等而言，以將本發明之藥劑或其之持續性製劑做成吸入用液劑或吸入用粉末劑以供吸入為較佳。

【實施方式】

以下，展示做為本發明實施例之藥理試驗，然而其目的僅為能充分了解本發明，並不對本發明之範圍加以限定。再者，用以評價本發明之測定法，為如以下所述對測定精度加以提高及測定感度加以改良者。

實施例 1：血管新生促進作用（試管內（invitro））

[實驗方法]

將血管新生套組(倉敷紡績股份有限公司製；由正常人類臍帶靜脈血管內皮細胞及正常人類皮膚纖維母細胞構成)培養 3 小時，然後藉由交換培養液(培養液係使用附屬於血管新生套組之血管新生專用培養基，在 37℃，5%二氧化碳-95%空氣之濕潤環境下培養，培養機器係使用二氧化碳培養器 BNA-121D)，將被驗藥添加於各孔(0.5mL/孔)中。在培養開始 3、6 及 8 日後，亦藉由進行培養基交換以添加新的被驗藥。對被驗藥之種類及濃度，以無處理，及調成溶媒(二甲基亞砷，dimethylsulfoxide (DMSO))0.1%，化合物 1 為 10^{-9} 、 10^{-8} 及 10^{-7} mol/L，VEGF-A 為 0.1、1 及 10 ng/mL，HGF 為 0.1、1 及 10 ng/mL，針對各種濃度每種使用 3 孔進行培養。培養開始 10 日後進行固定，使用管腔染色套組(倉敷紡績股份有限公司製)，藉由 CD31 抗體進行管腔之染色。評價係將查克來格德(Chalkley Grid)(方格網鏡片，倉敷紡績股份有限公司製)裝置在顯微鏡之接目鏡上，藉由計算查克來格德之隨機配置點與形成之管腔之交點，評價管腔之形成(評價方法參照 J. Pathol., 177, 275-

283(1995))。計算係在每孔之 12 處進行，並求取其和。

將做為被驗藥之化合物 1((E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸)溶於二甲基亞砜(DMSO)，調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋為 1/1000 倍後使用。

VEGF-A(血管內皮細胞增殖因子-A)，係將倉敷紡績股份有限公司製之血管新生套組所含之 VEGF 2 μ g/mL 液用培養液稀釋後使用。

HGF(人類肝細胞增殖因子)係將從 R&D system 公司-船越(Funakoshi)股份有限公司購入之 HGF 5 μ g/mL 液用培養液稀釋後使用。

[統計解析方法]

將未處理之孔之管腔形成數，與用各種濃度被驗藥處理之孔之管腔形成數，藉由杜奈特(Dunnett)檢定(兩側檢定)進行比較，有意義水準為 5%。

再者，數據係以 3 孔之平均值及標準偏差表示。

實驗結果如第 1 圖所示。

[結果]

化合物 1 為 10^{-8} 及 10^{-7} mol/L 時，統計學上有意義地促進管腔之形成。又，在 VEGF-A 及 HGF 為 10ng/mL 之濃度，亦促進管腔之形成。從以上之結果可知，化合物 1 顯然具有與於人類血管內皮細胞及人類纖維母細胞之共同培養系中做為陽性對照藥 VEGF-A 及 HGF 之強度相當之血管新生促進作用。

實施例 2：內因性修復因子(HGF 及 VEGF)蛋白產生作用之測定(試管內)

[實驗方法]

將血管新生套組(倉敷紡績股份有限公司製；由正常人類臍帶靜脈血管內皮細胞及正常人類纖維母細胞構成)培養 3 小時，然後藉由交換培養液(培養液係使用附屬於血管新生套組之血管新生專用培養基，在 37℃，5%二氧化碳-95%空氣之濕潤環境下培養，培養機器係使用二氧化碳培養器 BNA-121D)，將被驗藥添加於各孔(0.5mL/孔)中。關於被驗藥及濃度係調成溶媒(DMSO)0.1%，化合物 1 為 10^{-7} mol/L，各使用 3 孔進行培養。培養開始前及開始後 1、2、6、24、48 及 72 小時後採取培養上清液。培養上清液中之 HGF 及 VEGF 蛋白濃度係使用酵素免疫偵測 ELISA 套組(R&D system 公司-船越(Funakoshi)股份有限公司製)進行測定。

將做為被驗藥之化合物 1((E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸)溶於二甲基亞砷(DMSO)，調整成 10^{-4} mol/L 溶液後，用培養液稀釋為 1/1000 倍後使用。

[統計解析方法]

將以溶媒為對照之孔及用被驗藥處理之孔，藉由杜奈特檢定(兩側檢定)進行比較。有意義水準為 5%。

再者，數據係以 3 孔之平均值及標準偏差表示。

培養 72 小時後之實驗結果如表 1 所示。

表 1

被 驗 藥	HGF(pg/mL)	VEGF(pg/mL)
溶 媒 對 照 (DMSO)	110± 16	2004± 76
化 合 物 1	518± 15***	3034± 30***

***：相對於溶媒對照組，p<0.001

[結果]

化合物 1 在濃度為 10^{-7} mol/L 下進行 72 小時培養時，與溶媒對照比較，統計學上有意義地促進 HGF 蛋白及 VEGG 蛋白之產生。

實施例 3：持續性製劑之製造

製劑例 1

調製聚乳酸-乙醇酸共聚物(以下簡稱為 PLGA，polylactic acid-Glycolic acid polymn)(聚乳酸：乙醇酸=1：1(莫耳%)，重量平均分子量 40,000，PLGA5-1，三井化學公司製)100mg，與化合物 1 (5mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液。將上述調製之溶液加至用 TK 羅勃混合機(Robomix)(特殊機化公司，MARK II 2.5 型)於 5,000rpm 攪拌之 0.1%聚乙醇醇(半井技術股份有限公司)水溶液(以 1N 鹽酸調整成 pH3.0)300mL 中，並在室溫攪拌 3 分鐘，以形成 O/W 乳液。將該 O/W 乳液於室溫攪拌 2 小時，使二氯甲烷揮發及使油相固化後，使用離心器(日立，05PR-22)於 3,000rpm 離心 10 分鐘。除去上清液，以注射用蒸餾水(35mL)分散後，再度使用離心器，於 3,000rpm 離心 10 分鐘。除去上清液，用 0.2% Tween 80 液(35 mL)分散後，用離心器於 3,000rpm 離心 10 分鐘。除去上清液，以注射用蒸餾水(35mL)分散

後，再度使用離心器於 3,000rpm 離心 10 分鐘。最終除去上清液，將沉澱物浸於乾冰-甲醇，凍結後於減壓下乾燥，製得化合物 1 之微球粒製劑。

製劑例 2

調製聚乳酸-乙醇酸共聚物(以下簡稱為 PLGA)(聚乳酸：乙醇酸=1：1(莫耳%)，重量平均分子量 20,000，PLGA5020，和光純藥工業股份有限公司製)100mg，與化合物 1 (5 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液。以下之操作與製劑例 1 同樣地進行，以製造化合物 1 之微球粒製劑。

製劑例 3

調製聚乳酸-乙醇酸共聚物(以下簡稱為 PLGA)(聚乳酸：乙醇酸=1：1(莫耳%)，重量平均分子量 40,000，PLGA5-1，三井化學公司製)100mg，與化合物 1 (5mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液。以下之操作與製劑例 1 同樣地進行，以製造化合物 1 之微球粒製劑。

製劑試驗例 1：封入效率測定

於製劑例 1、2 及 3 製造之微球粒(各約 10mg)中添加含有適當內部標準之乙腈溶液，以超音波處理使之溶解。藉由高速液體層析法(HPLC)測定該各溶液中化合物 1 之含量。微球粒中化合物 1 之封入效率藉由下式算出。

$$\text{封入效率} = (\text{測定之含量} / \text{理論上之含量}) \times 100$$

結果，製劑粒 1 之微球粒製劑，封入效率為 70.9%；製劑粒 2 之微球粒製劑，封入效率為 100%；製劑粒 3 之微球粒製劑，封入效率為 74.3%；

製劑試驗例 2：試管內之釋放試驗

將製劑例 1、2 及 3 製造之微粒球製劑加至 0.2% Tween80 1/15M pH6.8 磷酸緩衝溶液中並使濃度成為 100 $\mu\text{g/mL}$ ，然後進行超音波處理並用渦流使之均一分散做為藥物。分成小份各充填於 1 mL 容器中並置入 37°C 恆溫槽中。對每一容器經時地採取樣品，並在 12,000 rpm 離心 5 分鐘，然後藉由高速液相層析(HPLC)測定丸粒中微粒球內化合物 1 之殘存量。

製劑例 1 製造之微粒球製劑之結果示於第 2 圖，製劑例 2 製造之微粒球製劑之結果示於第 3 圖，製劑例 3 製造之微粒球製劑之結果示於第 4 圖。

又，第 2、3 及第 4 圖中所謂之殘存率意指相對於初期，微粒球中殘存之化合物 1 之比率。

結果，製劑例 1 之微粒球製劑在 14 日期間釋放約 40%。製劑例 2 之微粒球製劑約在 10 日期間釋放全量。製劑例 3 之微粒球製劑在 28 日期間釋放約 60%。

實施例 4：使用大鼠下肢缺血(閉塞性動脈硬化症(ASO))模型之血管新生試驗(活體試驗)

結紮大鼠左大腿動靜脈，製作下肢缺血模型。製作 2 星期後，使用雷射都普勒照影機(慕耳(Moor)儀器)測定後肢之血流量，以血流量平均值大約相等之方式分成 6 群 (n=5)。

從分群之翌日起，將被驗物質經由肌肉內投與至左大腿部內轉肌，0.1 mL/部位，計 2 部位，每週 1 次，共計 4

次。於最終投與終了日之後 1 星期，使用雷射都普勒照影機(慕耳 儀器)測定後肢之血流量，並比較檢討處置足(左足)與未處置足(右足)之血流量。將處置足/未處置足(%)結果示於表 2 中。

又，被驗液之構成如下文所述。

溶媒(對照)群：0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)。

聚合物群：將在製劑例 2 中使用之聚乳酸-乙醇酸共聚合物懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。又，聚乳酸-乙醇酸共聚合物之量與化合物 1MS (1mg)所含之量相同。

化合物 1 (1 mg)群：將化合物 1 (1 mg)懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (0.01 mg)群：將包含 0.01 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (0.1 mg)群：將包含 0.1 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (1 mg)群：將包含 1 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

表 2

被驗液	處置足/未處置足的血流量比(%)
對照組	67.3± 5.1
聚合物	68.7± 4.1
化合物 1(1mg)	76.2± 2.8 ^{***}
化合物 1MS(0.01mg)	74.0± 7.1
化合物 1MS(0.1mg)	78.3± 4.6 ^{***}
化合物 1MS(1mg)	89.0± 4.4 ^{***##\$\$}

**：與對照組有顯著差異， $p < 0.01$ (司圖登特 t 試驗 (Stuclentit-test))

##：與聚合物有顯著差異， $p < 0.01$ (司圖登特 t 試驗)

\$\$：與化合物 1(1mg)有顯著差異， $p < 0.01$ (司圖登特 t 試驗)

[結果]

只投與化合物 1 (1 mg)者與對照組相較，雖可見到有意義的血流量回復，但投與化合物 1 之微球粒 (MS) 製劑 (製劑例 2)，與化合物 1 (1 mg)者相比，可觀察到更強之血流量改善效果。

化合物 1MS 製劑與對照群相比，可以觀察到與用量相關之血流量改善效果，在化合物 1MS(0.1 mg)群及化合物 1MS (1 mg)群中亦觀察到有意義的血流量改善效果。

實施例 5：使用大鼠下肢缺血 (閉塞性動脈硬化症 (ASO)) 模型之血管新生試驗；最小有效投與量之決定 (活體試驗)

結紮大鼠左大腿動靜脈，製作下肢缺血模型。製作 1 星期後，使用雷射都普勒照影機 (慕耳儀器) 測定後肢之血流量，以使血流量平均值大約相等之方式分成 4 群 ($n=5$)。

從分群之翌日，將被驗物質經由肌肉內投與至左大腿

部內轉肌(聚合物群及化合物 1MS 群)，0.1 mL/部位，計 2 部位，每週 1 次，共計 4 次。於最終投與終了日之後 1 星期，使用雷射都普勒照影機(慕耳儀器)測定後肢之血流量，並比較檢討處置足(左足)與未處置足(右足)之血流量。將處置足/未處置足(%)結果示於表 3 中。

又，被驗液之構成如下文所述。

聚合物群：將在製劑例 2 中使用之聚乳酸-乙醇酸共聚合物懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。又，聚乳酸-乙醇酸共聚合物之量與化合物 1MS (1mg)所含之量相同。

化合物 1MS (0.03 mg)群：將包含 0.03 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (0.1 mg)群：將包含 0.1 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (0.3 mg)群：將包含 0.3 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

表 3

被驗液	處置足/未處置足的血流量比(%)
聚合物	57.3± 4.5
化合物	65.1± 3.7*
1MS(0.03mg)	68.4± 3.2**
化合物 1MS(0.1mg)	72.7± 4.6**
化合物 1MS(0.3mg)	

*：相對於聚合物， $p < 0.05$ (斯圖登特 t 試驗)

**：相對於聚合物， $p < 0.01$ (斯圖登特 t 試驗)

[結果]

化合物 1 之微球粒(MS)製劑，與聚合物群相比，可以觀察到與用量相關之血流量改善效果，在化合物 1MS(0.03 mg)群中亦觀察到有意義的血流量改善效果。由於實施例 4 之化合物 1MS (0.01 mg)群中，未觀察到血流量改善效果，所以暗示最小有效投與量為 0.03 mg。

實施例 6：使用大鼠下肢缺血(閉塞性動脈硬化症(ASO))模型之血管新生試驗；局部投與之有用性 (活體內試驗)

結紮大鼠左大腿動靜脈，製作下肢缺血模型。製作 1 星期後，使用雷射都普勒照影機(慕耳儀器)測定後肢之血流量，以使血流量平均值大約相等之方式分成 4 群($n=5$)。

從分群之翌日，將被驗物質經由肌肉內投與至左大腿部內轉肌之缺血部位(聚合物群、化合物 1 群及化合物 1MS 群)以及右肩手腕部之正常部位(化合物 1MS 群)，0.1 mL/部位，計 2 部位，每週 1 次，共計 4 次。於最終投與終了日之後 1 星期，使用雷射都普勒照影機(慕耳儀器)測定後肢之血流量，並比較檢討處置足(左足)與未處置足(右足)

之血流量。將處置足/未處置足(%)結果示於表 4 中。

又，被驗液之構成如下文所述。

聚合物群：將在製劑例 2 中使用之聚乳酸-乙醇酸共聚合物懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。又，聚乳酸-乙醇酸共聚合物之量與化合物 1MS (1 mg)所含之量相同。

化合物 1 (0.1 mg)群：將化合物 1 (0.1 mg)懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

化合物 1MS (0.1 mg)群：將包含 0.1 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

表 4

被驗液	處置足/未處置足的血流量比 (%)
聚合物 ^{a)}	57.3± 4.5
化合物 1(0.1mg) ^{a)}	60.5± 3.1
化合物 1MS(0.1mg) ^{b)}	56.9± 5.6
化合物 1MS(0.1mg) ^{a)}	68.4± 3.2*

a)：經由肌肉內投與至左缺血大腿部

b)：經由肌肉內投與至右正常上腕部

*：相對於聚合物群， $p < 0.01$ (斯圖登特 t 試驗)

[結果]

將化合物 1MS(0.1 mg)經由肌肉內投與至右正常上腕部者，未見到有意義之血流量增加，將同量經由肌肉內投與至左缺血大腿部，則可見到有意義之血流量增加。由此可知化合物 1 之有效性並非經由血流，此顯示局部投與至缺血部位之重要性。又，將化合物 1 局部投與至缺血部位

時未見到有意義的血流量增加作用，此顯示持續性製劑 (MS) 之有效性。

實施例 7：使用大鼠下肢缺血(閉塞性動脈硬化症(ASO))模型之血管新生試驗；血管擴張作用及血管新生促進作用(活體試驗)

結紮大鼠左大腿動靜脈，製作下肢缺血模型。製作 1 星期後，使用雷射都普勒照影機(慕耳儀器)測定後肢之血流量，以使血流量平均值大約相等之方式分成 2 群(n=5)。

從分群之翌日，將被驗物質經由肌肉內投與至左大腿部內轉肌(聚合物群及化合物 1MS 群)每週 1 次，共計 4 次。於第 2 次投與 3 日後(分群後第 10 日)、最終投與終了後 1 星期及 2 星期後，分別使用雷射都普勒照影機(慕耳儀器)測定後肢之血流量，並比較檢討處置足(左足)與未處置足(右足)之血流量。將處置足/未處置足(%)結果示於表 5 中。

又，被驗液之構成如下文所述。

● 聚合物群：將在製劑例 2 中使用之聚乳酸-乙醇酸共聚物懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。又，聚乳酸-乙醇酸共聚物之量與化合物 1MS (0.3 mg)所含之量相同。

化合物 1MS (0.3 mg)群：將包含 0.3 mg 化合物 1 之製劑例 2 製造之微球粒製劑懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.2 mL)中。

表 5

被 驗 液	處置足/未處置足的血流量比(%)				
	第 1 次投 與 前 值	第 2 次投 與 3 日後	第 4 次投 與 1 週後	第 4 次投與 2 週後	
聚 合 物	36.7± 4.2	49.8± 5.8	57.3± 4.5	61.3± 2.5	
化 合 物 1MS(0.3mg)	36.6± 4.3	59.9± 3.7*	72.7± 4.6*	72.4± 5.7*	

*：相對於聚合物， $p < 0.05$ (斯圖登特 t 試驗)

**：相對於聚合物， $p < 0.01$ (斯圖登特 t 試驗)

[結果]

化合物 1MS (0.3 mg)係於初次投與後第 10 日(第 2 次投與 3 日後)，與聚合物投與群相比，在缺血部位可以見到約 10%之有意義之血流量增加。由於血管新生需要約 4 星期之期間，以及於第 2 次投與 3 日後，化合物 1 在缺血部位釋出，顯示其改善效果為藉由被緩釋之化合物 1 之血管擴張作用及血小板凝集抑制作用等直接作用之血流量增加效果。又，於最終投與後 1 星期及 2 星期，顯示總計約 11%之有意義血流量增加作用。咸認此為最終投與 1 星期後，化合物 1 從微球粒製劑之釋出完全消失，該效果非化合物 1 之直接作用(血管擴張作用及血小板凝集抑制作用等)，而是藉由血管新生作用之效果。

實施例 8：使用小鼠海綿移植模型之血管新生試驗(活體試驗)

於麻醉下，切開小鼠之背部，埋入圓盤狀之胺基甲酸酯海綿(厚約 5 mm，直徑 13 mm)。藥劑投與係從海綿移植

模型製作日(手術終了後)開始，直接局部投與至海綿內，1日1次，共計14次，或者於手術終了日及7日後投與，共計2次。於海綿移植後15日，摘出包含肉芽組織之海綿，用肉眼觀察後，測定濕質量。又加入為濕質量4倍量之蒸餾水並均質化，離心分離後，使用血紅素 β -測試器(和光純藥製)測定上清液之血紅素含量。摘出之海綿內之總血紅素含量之結果示於表6中。

● 又，被驗液之構成如下文所述。

聚合物群：將在製劑例2中使用之聚乳酸-乙醇酸共聚合物懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。又，聚乳酸-乙醇酸共聚合物之量與化合物1MS (200 μ g)所含之量相同。

化合物1 (20 μ g)群：將化合物1 (20 μ g)懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。

化合物1 (40 μ g)群：將化合物1 (40 μ g)懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。

化合物1 (200 μ g)群：將化合物1 (200 μ g)懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。

化合物1MS (200 μ g)群：將包含200 μ g 化合物1之製劑例2製造之微球粒製劑懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。

化合物1MS (400 μ g)群：將包含400 μ g 化合物1之製劑例2製造之微球粒製劑懸浮於0.2 w/v% Tween 80 溶液(0.05 mL)中。

化合物 3 ($20 \mu\text{g}$) 群：將化合物 3 ($20 \mu\text{g}$) 懸浮於 0.2 w/v% Tween 80 溶液 (0.05 mL) 中。

表 6

被驗液	海綿濕重量(g)	血紅素含量 (mg/g 濕組織)
聚合物 ^{b)}	0.4542 ± 0.0303	1.973 ± 0.564
化合物 1 ($20 \mu\text{g}$) ^{a)}	0.3843 ± 0.0681	2.403 ± 0.533
化合物 1 ($40 \mu\text{g}$) ^{a)}	0.5136 ± 0.0938	3.010 ± 0.808
化合物 1 ($200 \mu\text{g}$) ^{b)}	0.4123 ± 0.0320	1.964 ± 0.289
化合物 1MS ($200 \mu\text{g}$) ^{b)}	0.5317 ± 0.1413	$3.523 \pm 0.482^{**}$
化合物 1MS ($400 \mu\text{g}$) ^{b)}	0.5655 ± 0.1130	$4.822 \pm 1.218^{**}$
化合物 3 ($20 \mu\text{g}$) ^{a)}	0.5193 ± 0.0792	$4.588 \pm 0.448^{**}$

a)：1 日 1 次，重覆投與 14 日

b)：投與 2 次，相隔 7 日

**：相對於聚合物， $p < 0.01$ (杜奈特氏試驗)

[結果]

對投與化合物 1MS ($200 \mu\text{g}$) (投與 2 次，相隔 7 日) 及化合物 1MS ($400 \mu\text{g}$) (投與 2 次，相隔 7 日) 之海綿，見到形成肉芽，並呈現淡紅色、紅色或暗褐色。又，測定在海綿中所形成之肉芽組織中之血紅素濃度，結果觀察到與聚合物群相較，血紅素濃度有意義地增加，且認為係血管新生效果。另一方面，對於化合物 1 ($20 \mu\text{g}$) (重覆投與 14 日) 及化合物 1 ($40 \mu\text{g}$) (重覆投與 14 日) 而言，雖然海綿中形成之肉芽組織內之血紅素濃度有增加傾向，但非為有意義的增加。又對於化合物 1 ($200 \mu\text{g}$) (投與 2 次，相隔 7 日) 而言，海綿中形成之肉芽組織內之血紅素濃度完全未增

加，由此可知為了誘導血管新生，化合物 1 之緩釋製劑(化合物 1MS)特別有用。再者，投與化合物 3 ($20 \mu\text{g}$)(重覆投與 14 日)之海綿，見到形成肉芽，並呈現淡紅色、紅色或暗褐色。又，測定在海綿中所形成之肉芽組織中之血紅素濃度，結果觀察到與聚合物群相較，血紅素濃度有意義地增加，且認為係血管新生效果。

實施例 9：血管新生促進作用之測定(試管內)

●[實驗方法]

將血管新生套組(倉敷紡績股份有限公司製；由正常人類臍帶靜脈血管內皮細胞及正常人類纖維母細胞構成)培養 3 小時，然後藉由交換培養液(培養液係使用附屬於血管新生套組之血管新生專用培養基，在 37°C ，5%二氧化碳-95%空氣之濕潤環境下培養，培養機器係使用二氧化碳培養器 BNA-121D)，將被驗藥添加於各孔($0.5\text{mL}/\text{孔}$)中。在培養開始 3、6 及 8 日後，亦藉由進行培養基交換以添加新

●被驗藥。被驗藥之種類及濃度如下：未處理；溶媒(DMSO)：0.1%； α -CD：0.0118、0.118 及 $1.18\text{mg}/\text{mL}$ ；PGE2- α CD：1、10 及 $100\text{nmol}/\text{mL}$ ；化合物 3(EP2 激動劑)、化合物 4(EP4 激動劑)、EP1 激動劑及 EP3 激動劑：1、10 及 $100\text{nmol}/\text{mL}$ ；VEGF：0.1、1 及 $10\text{ng}/\text{mL}$ ；HGF：0.1、1 及 $10\text{ng}/\text{mL}$ ；對於各種濃度，每種使用 3 孔進行培養。培養開始 10 日後進行固定，使用管腔染色套組(倉敷紡績股份有限公司製)，藉由抗 CD31 抗體進行管腔之染色。評價係將查克來格德(方格網鏡片，倉敷紡績股份有限公司製)

裝置在顯微鏡之接目鏡片上，藉由計算查克來格德之隨機配置點與形成之管腔之交點，評價管腔之形成(評價方法參照 J. Pathol., 177, 275-283(1995))。計數係在每一孔 12 處進行，並求取其和。

又，將 EP2 激動劑化合物 3((5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸)溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 EP4 激動劑化合物 4((11 α , 13E, 15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸)溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 EP1 激動劑[(13E)- (11 α , 15S, 17S)-2,5-伸乙基-6,9-二酮基-11,15-二羥基-17,20-二甲基-前列腺-13-烯酸，即特開平 11-322709 號說明書實施例 1 記載之化合物]溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 EP3 激動劑[11 α , 15 α -二甲氧基-9-酮基前列腺-5Z, 13E-二烯酸，即 WO98/34916 號說明書實施例 1 記載之化合物]溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 PGE2- α CD 溶於注射用水中，並調整成 10^{-4} 、 10^{-5} 及 10^{-6} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

VEGF (血管內皮細胞增殖因子)，係將倉敷紡績股份有限公司製之血管新生對照試藥套組所包含之 VEGF 2 μ g/mL 液以培養液稀釋後使用。

HGF(人類肝細胞增殖因子)係將從 R&D system 公司-船越(Funakoshi)股份有限公司購入之 HGF 5 μ g/mL 液以培養液稀釋後使用。

[統計解析方法]

● 將未處理之孔之管腔形成數，與用各種濃度被驗藥處理之孔之管腔形成數，藉由杜奈特檢定(兩側檢定)進行比較。有意義水準為 5%。

再者，數據係以 3 孔之平均值及標準偏差表示。

將實驗結果示於第 5 圖中。

[結果]

PGE2- α CD、化合物 3(EP2 激動劑)及化合物 4(EP4 激動劑)於濃度為 10 nmol/L 及 100nmol/L 時，有意義地促進管腔之形成。又，VEGF 及 HGF 在濃度為 10ng/mL 下，亦促進管腔之形成。但是，EP1 激動劑、EP3 激動劑及 α -CD 對於管腔形成沒有影響。

實施例 10：內因性修復因子釋出作用之測定(在試管中)

[實驗方法]

將血管新生套組(倉敷紡績股份有限公司製；由正常人類臍帶靜脈血管內皮細胞及正常人類纖維母細胞構成)培養 3 小時，然後藉由交換培養液(培養液係使用附屬於血管新生套組之血管新生專用培養基，在 37°C，5%二氧化碳-

95%空氣之濕潤環境下培養，培養機器係使用二氧化碳培養器 BNA-121D)，將被驗藥添加於各孔(0.5mL/孔)中。在培養開始 3 日後，測定培養上清液中之 HGF 及 VEGF 濃度。被驗藥之種類及濃度如下：未處理；溶媒(DMSO)：0.1%；PGE1- α CD: 100 nmol/L； PGE2- α CD: 100 nmol/L；化合物 3(EP2 激動劑)及化合物 4(EP4 激動劑)：100 nmol/L；

對於各種濃度，每種使用 3 孔進行培養。HGF 及 VEGF 濃度用 ELISA 套組(R&D system 公司-船越股份有限公司)測定。

又，將 EP2 激動劑化合物 3((5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸)溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 EP4 激動劑化合物 4((11 α , 13E, 15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸)溶於二甲基亞砷(DMSO)，並調整成 10^{-4} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

將 PGE1- α CD 及 PGE2- α CD 溶於注射用水中，並調整成 10^{-4} mol/L 溶液後，用培養液稀釋成 1/1000 倍使用。

[統計解析方法]

藉由杜奈特氏檢定(兩側檢定)比較溶媒對照群及以被驗藥處置之上清液中之 HGF 及 VEGF 濃度。有意義水準為 5%。

再者，數據係以 3 孔之平均值及標準偏差表示。

將培養 72 小時後之實驗結果示於表 7 中。

表 7

被驗藥	HGF(pg/mL)	VEGF(pg/mL)
未處置	110± 16	2004± 76
PGE1-α CD	2043± 77***	2710± 50***
PGE2-α CD	1735± 95***	3032± 165***
EP2 激動劑 (化合物 3)	1865± 48***	2762± 51***
EP4 激動劑 (化合物 4)	379± 12***	2936± 69***

***：相對於未處置，p<0.001 (杜奈特氏檢定)

[結果]

PGE1-α CD、PGE2-α CD、化合物 3(EP2 激動劑)及化合物 4(EP4 激動劑)在濃度為 100 nmol/L 下，使上清液中之 HGF 及 VEGF 之濃度有意義地上升。

【圖式簡單說明】

第 1 圖表示化合物 1((E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲胺氧基]乙基]-7,8-二氫萘-1-基氧基]乙酸)之管腔形成促進作用之測定結果。

第 2 圖表示以製劑例 1 製造之微球粒製劑之釋放試驗結果。

第 3 圖表示以製劑例 2 製造之微球粒製劑之釋放試驗結果。

第 4 圖表示以製劑例 3 製造之微球粒製劑之釋放試驗結果。

第 5 圖表示化合物 3((5Z,9 β ,11 α ,13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20 去甲前列腺-5,13-二烯酸)及化合物 4((11 α ,13E,15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧甲基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜甲前列腺-13-烯酸)之管腔形成促進作用之測定結果。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於內因性修復因子產生促進劑，其含有 1 種或 2 種以上自前列腺素(PGProstaglandin)I₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑選出者。

前列腺素(PG)I₂ 激動劑、EP₂ 激動劑或 EP₄ 激動劑由於具有各種內因性修復因子產生促進作用，以及具有血管新生促進作用及幹細胞分化誘導作用，可用於預防或治療缺血性臟器障礙(閉塞性動脈硬化症、巴格氏症(buerger's disease)、雷諾氏症(Reynaud's disease)、心肌梗塞、狹心症、糖尿病性神經障礙、脊柱管狹窄症、腦血管障礙、腦梗塞、肺高血壓症、骨折或阿滋海默症等)以及各種細胞及臟器障礙等。

陸、英文發明摘要：

The Present invention relates to an intrinsic repair factor producing accelerator containing one or more substances selected from prostaglandin (PG) I₂ agonist, EP₂ agonist and EP₄ agonist.

Prostaglandin (PG) I₂ agonist, EP₂ agonist and EP₄ agonist can accelerate various intrinsic repair factors, can accelerate the vascularization or induce the differentiation of stem cells, and can be useful as the prophylaxis or treatment for ischemic organopathy (arteriosclerosis obliterans, Buerger's disease, Reynaud's disease, myocardial infarction, angio pectoris, diabetic neuropathy, vertebral canal stenosis, cerebrovascular accident, cerebral infarction, pulmonary hypertension, fracture or Alzheimer's disease and the like), and various cellular organopathy.

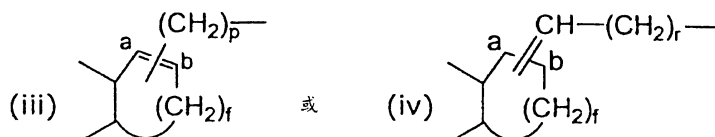
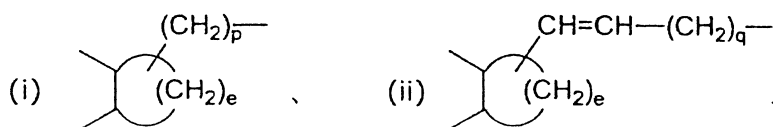
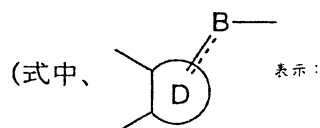
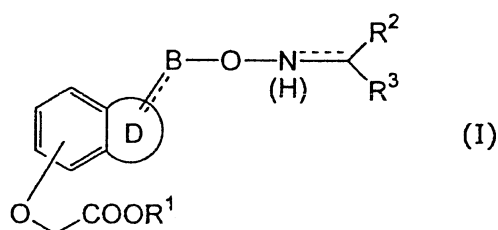
拾、申請專利範圍：

1. 一種內因性修復因子產生促進劑，其含有 1 種或 2 種以上從 PGI₂ 激動劑、EP₂ 激動劑及 EP₄ 激動劑選出之激動劑者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該內因性修復因子為血管內皮細胞增殖因子、肝細胞增殖因子、纖維母細胞增殖因子、轉形增殖因子- β 、血小板源增殖因子、骨形成蛋白質或上皮細胞增殖因子。
3. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其為幹細胞分化誘導劑者。
4. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其為血管新生促進劑者。
5. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，係另含活體內分解性聚合物之持續性製劑者。
6. 如申請專利範圍第 5 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該持續性製劑為微球粒製劑、微膠囊製劑或奈米球粒製劑。
7. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其為臟器障礙之預防及/或治療劑者。
8. 如申請專利範圍第 7 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該臟器障礙為缺血性臟器障礙、肝疾病、腎疾病、肺疾病、胰臟疾病、骨疾病、消化器官疾病、神經變性疾病、糖尿病性合併症、血管內皮細胞障礙、心臟疾病、

齒科疾病、褥瘡、綠內障或脫毛者。

9. 如申請專利範圍第 8 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該缺血性臟器障礙為閉塞性動脈硬化症、巴格氏症、雷諾氏症、心肌梗塞、狹心症、糖尿病性神經障礙、脊柱管狹窄症、腦血管障礙、腦梗塞、肺高血壓症、骨折或阿滋海默症者。

10. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該 PGI₂ 激動劑為通式 (I) 表示之化合物或其鹽：



R¹ 表示氫原子或 C1 至 4 烷基；

R² 表示 (i) 氫原子、(ii) C1 至 8 烷基、(iii) 苯基或 C4 至 7 環烷基、(iv) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(v) 被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或 (vi) 被含 1 個

氮原子之 4 至 7 員單環取代之 C1 至 4 烷基；

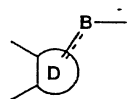
R^3 表示 (i) C1 至 8 烷基、(ii) 苯基或 C4 至 7 環烷基、(iii) 含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環、(iv) 被苯環或 C4 至 7 環烷基取代之 C1 至 4 烷基、或 (v) 被含 1 個氮原子之 4 至 7 員單環取代之 C1 至 4 烷基；

e 表示 3 至 5 之整數；f 表示 1 至 3 之整數；

p 表示 1 至 4 之整數；q 表示 1 或 2；以及

r 表示 1 至 3 之整數；

但是，限制條件為：



為上述 (iii) 或 (iv) 所示之基時， $-(CH_2)_p-$

及 $=CH-(CH_2)_s-$ 若鍵結於環上之 a 或 b 之位置，則 R^2 及 R^3 中之環亦可被 1 至 3 個 C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、鹵素原子、硝基或三鹵甲基取代)。

11. 如申請專利範圍第 10 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該 PGI₂ 激動劑為：

(1) (E)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二羥基萘-1-基氧基]乙酸；或

(2) (Z)-[5-[2-[1-苯基-1-(3-吡啶基)亞甲基胺氧基]乙基]-7,8-二羥基萘-1-基氧基]乙酸。

12. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該 PGI₂ 激動劑為：

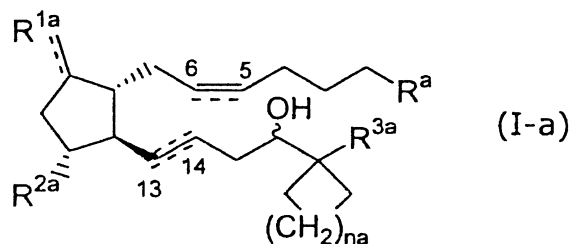
(1) ($\pm$)(1R, 2R, 3aS, 8bS)-2,3,3a,8b-四氫-2-羥基-1-[(E)-(3S,4RS)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯-6-基]-1H-環戊并

[b] 苯并呋喃-5-丁酸鈉鹽；

(2) 5-[(3aR, 4R, 6aS)-5-羥基-4-[(1E, 3S)-3-羥基-3-(順式-4-丙基環己基)丙-1-烯基]-3,3a,4,5,6,6a-六氫環戊并[b]吡咯-2-基]戊酸甲酯，或

(3) (5E)-5-[(3aS, 4R, 5R, 6aS)-4-[(1E, 3S)-3-環戊基-3-羥基丙-1-烯基]-5-羥基六氫并環戊烯-2(1H)-亞基]戊酸。

13. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP2 激動劑為以通式 (I-a) 表示之化合物、其鹽、其之前藥、或其之環糊精包接化合物：



(式中， R^a 表示羧基或羥甲基；

R^{1a} 表示酮基、亞甲基或鹵素原子；

R^{2a} 表示氫原子、羥基或 C1 至 4 烷氧基；

R^{3a} 表示氫原子、C1 至 8 烷基、C2 至 8 烯基、C2 至 8 炔基、或被 1 至 3 個下列(1)至(5)之基取代之 C1 至 8 烷基、C2 至 8 烯基或 C2 至 8 炔基：(1)鹵素原子，(2)C1 至 4 烷氧基，(3)C3 至 7 環烷基，(4)苯基，或(5)被 1 至 3 個鹵素原子、C1 至 4 烷基、C1 至 4 烷氧基、硝基或三氟甲基取代之苯基；

na 表示 0 或 1 至 4 之整數；

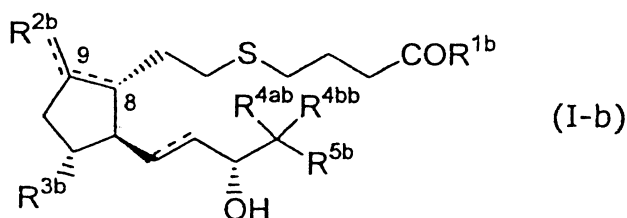
--- 表示單鍵或雙鍵；

=== 表示雙鍵或三鍵；

≡ 表示單鍵、雙鍵或三鍵；但是，限制條件為(1)5-6 位表示參鍵時，13-14 位不表示參鍵；(2)13-14 位表示雙鍵時，其之雙鍵表示 E 體、Z 體或 EZ 體之混合物)。

14. 如申請專利範圍第 13 項之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP2 激動劑為(5Z, 9 β , 11 α , 13E)-17,17-伸丙基-11,16-二羥基-9-氯-20-去甲前列腺-5,13-二烯酸。

15. 如申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑，其中該 EP4 激動劑為以通式(I-b)表示之化合物、其之鹽或其之環糊精包接化合物：



(式中，R^{1b}表示羥基、C1至6烷氧基或-NR^{6b}R^{7b}基(基中，R^{6b}及R^{7b}各自獨立，分別表示氫原子或C1至4烷基)；

R^{2b}表示酮基、鹵素原子或O-COR^{8b}基(基中，R^{8b}表示C1至4烷基、苯基或苯基(C1至4烷基))；

R^{3b}表示氫原子或羥基；

R^{4ab}及R^{4bb}各自獨立，分別代表氫原子或C1至4烷基；

R^{5b}表示被以下i)至iv)之基取代之苯基：

i) 1至3個之

C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基、
 C2 至 4 烯氧基-C1 至 4 烷基、
 C2 至 4 炔氧基-C1 至 4 烷基、
 C3 至 7 環烷氧基-C1 至 4 烷基、
 C3 至 7 環烷基(C1 至 4 烷氧基)-C1 至 4 烷基、
 苯氧基-C1 至 4 烷基、
 苯基-C1 至 4 烷氧基-C1-4 烷基、
 C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基、
 C2 至 4 烯硫基-C1 至 4 烷基、
 C2 至 4 炔硫基-C1 至 4 烷基、
 C3 至 7 環烷硫基-C1 至 4 烷基、
 C3 至 7 環烷基(C1 至 4 烷硫基)-C1 至 4 烷基、
 苯硫基-C1 至 4 烷基、或
 苯基-C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基；
 ii) C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷基、
 C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷氧基、
 C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及羥基、
 C1 至 4 烷氧基-C1 至 4 烷基及鹵素原子、
 C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷基、
 C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基及 C1 至 4 烷氧基、
 C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基及羥基、或
 C1 至 4 烷硫基-C1 至 4 烷基及鹵素原子；
 iii) 鹵代烷基或羥基-C1 至 4 烷基；或者
 iv) C1 至 4 烷基及羥基；

-----表示單鍵或雙鍵；但是，限制條件為 R^{2b} 為 $O-COR^{8b}$ 基時，8-9 位表示雙鍵)。

16. 如申請專利範圍第 15 項之內因性修復因子產生促進劑，其中，該 EP4 激動劑為

(1)(11 α ,13E,15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸；或

(2)(11 α ,13E,15 α)-9-酮基-11,15-二羥基-16-(3-甲氧基甲基苯基)-17,18,19,20-四去甲-5-硫雜前列腺-13-烯酸甲酯。

17. 一種促進哺乳動物內因性修復因子產生之方法，其特徵為對哺乳動物投與有效量之選自 PGI2 激動劑、EP2 激動劑及 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上之激動劑者。

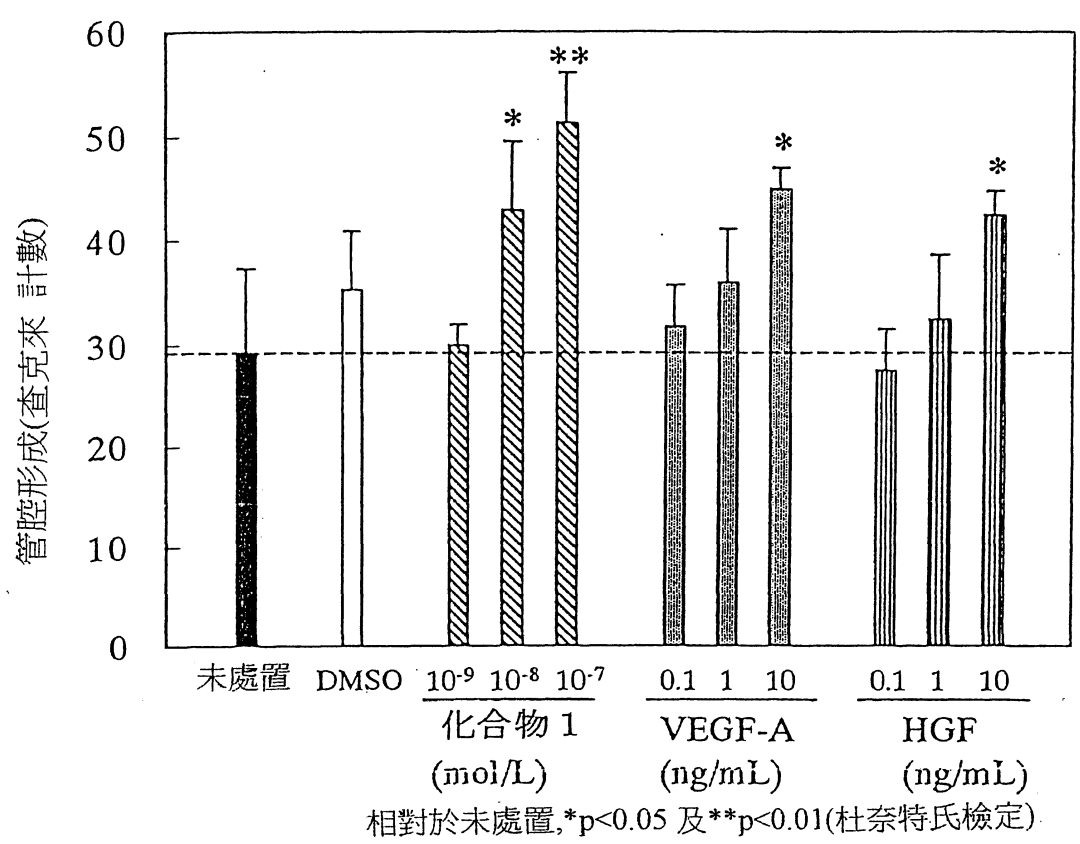
18. 一種預防及/或治療哺乳動物臟器障礙之方法，其特徵為對哺乳動物投與有效量之選自 PGI2 激動劑、EP2 激動劑及 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上之激動劑者。

19. 一種選自 PGI2 激動劑、EP2 激動劑及 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上激動劑之用途，其係用於製造內因性修復因子產生促進劑者。

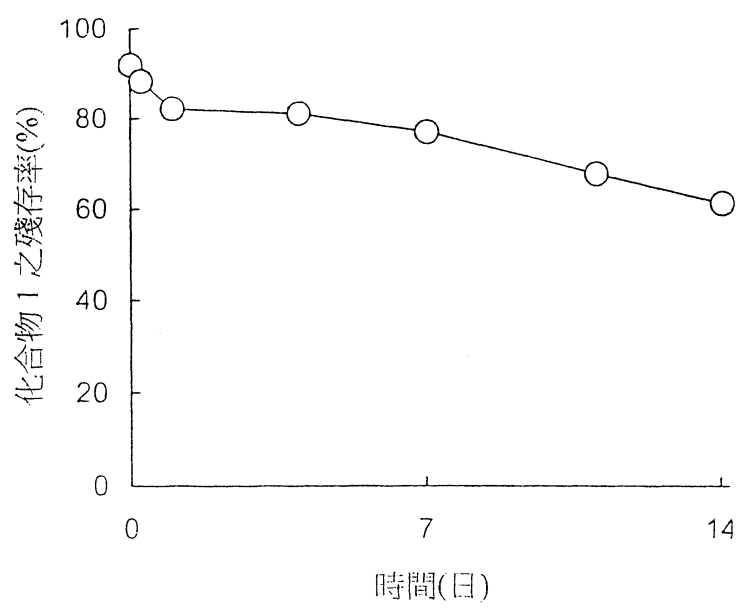
20. 一種選自 PGI2 激動劑、EP2 激動劑及 EP4 激動劑之 1 種或 2 種以上激動劑之用途，其係用於製造臟器障礙之預防及/或治療劑者。

21. 一種醫藥組合物，其係由申請專利範圍第 1 項之內因性修復因子產生促進劑以及選自抗血栓劑、循環改善劑、

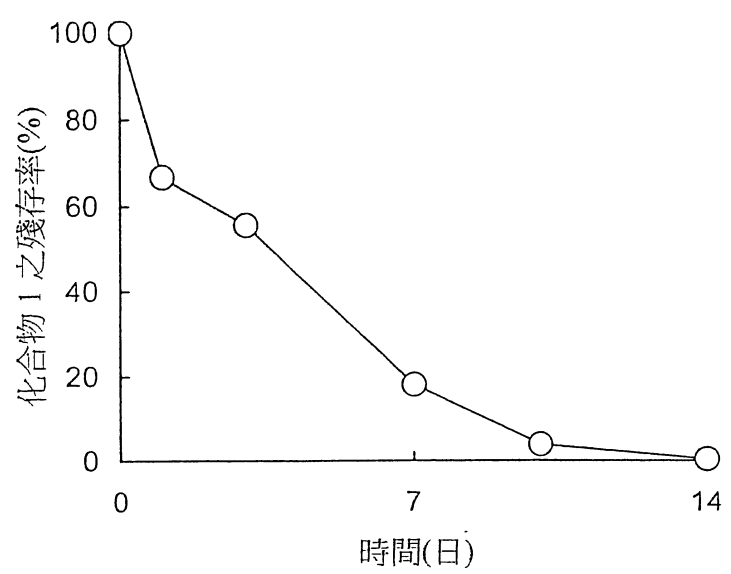
支氣管平滑肌擴張劑、抗炎症劑、局部麻醉劑、鎮痛劑、骨水泥、間接潤滑劑、PG 衍生物、內因性修復因子蛋白質、內因性修復因子基因及幹細胞之 1 種或 2 種以上者組合而成。



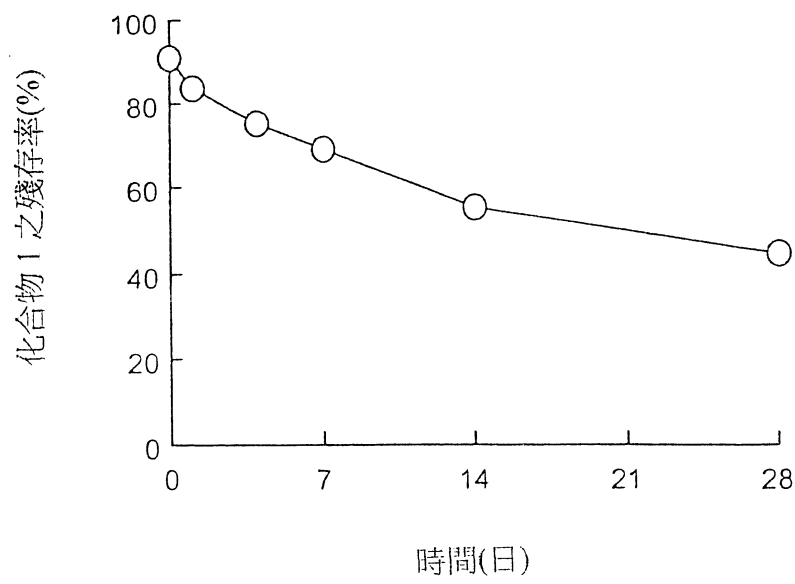
第 1 圖



第 2 圖

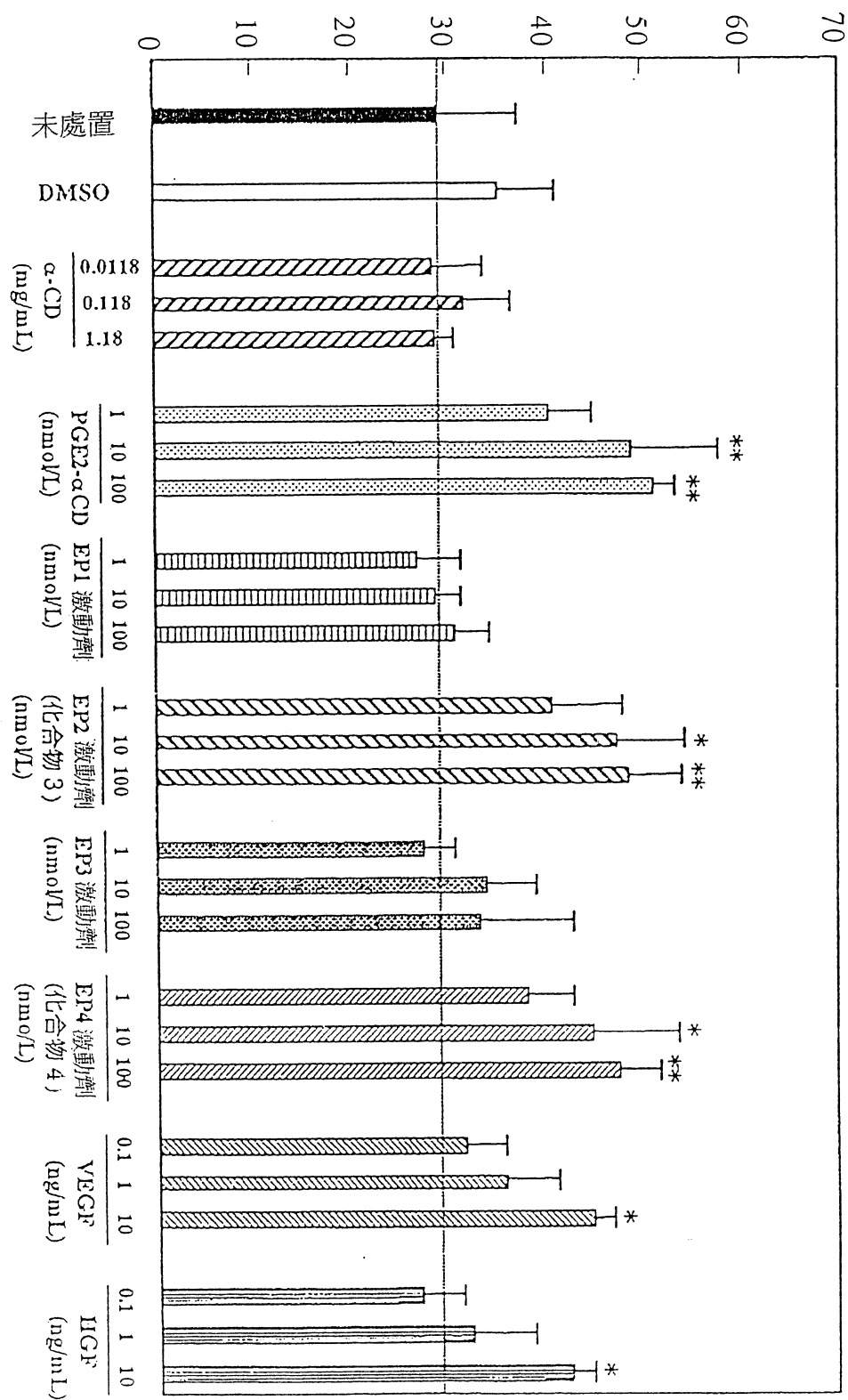


第 3 圖



第 4 圖

管腔形成(查克來 計數)



第 5 圖

相對於未處置, *p<0.05 及 **p<0.01 (杜奈特氏檢定)

柒、指定代表圖：本案無代表圖

(一) 本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

