公告本

申請日期	93.11.5
案號	93110297
類別	A61K38/00

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

311088

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	血管張力素Ⅲ及其類似物作為組織修補用途
	英文	USE OF ANGIOTENSIN III AND ANALOGS THEREOF IN TISSUE REPAIR
二、發明 創作 人	姓名	(1)凱塞琳E．勞澤斯 (2)吉兒．史達得．迪茲利加
	國籍	美國
	住、居所	(1)美國加州90815,長堤,加利阿諾街4403號 (2)美國加州91106,帕薩堤那,丘脊路1270號
三、申請人	姓名（名稱）	南加州大學
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國加州90089洛杉磯市,大學園區
	代表人姓名	丹尼斯F．道格提

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

311088

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：1993.9.24.　案號：08/126,368，□有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

血管張力素Ⅲ及其類似物作為組織修補用途

血管張力素 III 及其類似物有利於創傷癒合。這些類似物形成有利於加速創傷癒合之組成物類的基本，這些組成物至少包括一種加速創傷癒合之有效份量之通式I化合物。偏好的是，這些組成物類為基質性或微體溶液類。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

USE OF ANGIOTENSIN III AND ANALOGS THEREOF IN TISSUE REPAIR

Abstract of the Disclosure

Angiotensin III and analogs thereof are useful in accelerating wound healing. These analogs form the basis of compositions useful for accelerating wound healing, in which the active agent is present in an amount effective to accelerate wound healing. Preferably, the compositions are in the form of matrical or micellar solutions.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1 ）

發明背景

本發明通常相關於生化學及醫藥的領域。較特別的是，本發明相關於用於加速組織生長或癒合的方法及物質。

哺乳動物組織的創傷（即，傷痕或開口）造成組織毀損及微血管在傷口表面凝結。此種組織的修補表示一有順序之控制下對創傷的細胞反應。所有柔軟組織的創傷，不論大小，皆以相同的方式癒合。組織生長及修補為一生物性系統，其中細胞的增生及血管新生發生於氧氣梯度的的存在時。在組織修補當中所發生之連續性形態及結構的變化已經由〔Hunt， T·K·等人·，"Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing，" in The surgical wound， pp· 1－18， ed· F· Dineen & G· Hildrick－Smith （Lea & Febiger， Philadelphia： 1981）〕加以詳細定性，並且在一些實例中予以定量化。·

細胞形態包括三個不同的區域。中央無血管創傷區域為缺乏氧氣的，酸性的及高血碳酸的（hypercarbic），且具有高濃度乳酸。鄰近創傷區域者為局部貧血（缺血）之梯度區域，其經由分開纖維母細胞而形成。在最表面區域之下為一膠原蛋白積極產生的部份，其特徵為成熟的纖維母細胞及大量新生的微血管（即，血管新生作用）。雖然此種新血管的生長（血管新生）對於創傷組織的癒合是必須的，血管產生劑通常不能滿足長時間提供組織修補的額

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

五、發明說明（2）

外生物合成效果之需要。雖然基於創傷（即，嚴重灼傷，手術切口，傷口及其他創傷）較快癒合的需要，到現在以藥物僅得到在加速創傷癒合上有限的成功。

屬於DiZerega之美國專利 5，015．629（其完整的揭示在此併入作為參考資料）描述一種用於加速創傷組織癒合速度的方法，包括將足以加速癒合創傷之份量的血管張力素 II（ATII）施用到該組織。血管張力素II施用至創傷組織明顯地增加創傷癒合的速度，導致較快速的表皮細胞再生及組織修補。專有名詞血管張力素 II指一種出現在人類及其他生物的八肽，其具有的序列為 Asp－Arg－Val－Tyr－Ile－His－Pro－Phe〔SEQ ID NO：1〕。血管張力素II為一已知的升血壓劑且已經商業化。

雖然血管張力素 II可以作為加速創傷癒合的用途，仍然有需要額外的藥劑促使創傷癒合。進而，使用一種在誘發高血壓方面低於血管張力素II之藥劑是非常有利地。

發明總論

本發明相關於血管張力素 III（ATIII）及其類似物用於創傷癒合的用途。本發明有利的化合物具有下列通式

$R^1 - R^2 - R^3 - R^4 - R^5 - R^6 - R^7$ I

其中 R^1 係選自包含 H，Arg，Lys，Ala，Orn，Ser（Ac），Sar，D－Arg 及 D－Lys之一群組；

R^2 係選自包含 Val，Ala，Leu，Ile，Gly，Pro，Aib，Acpc 及 Tyr之一群組；

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

五、發明說明（2）

R^3 係選自包含 Tyr，Thr，Ser 及 azaTyr之一群組；

R^4 係選自包含 Ile，Ala，Leu，Val 及 Gly之一群組；

R^5 為 His或 Arg；

R^6 為 Pro或 Ala；且

R^7 係選自包含 Phe，Phe（BR）及 Tyr之一群組。

這些類似物形成有利於加速創傷癒合之組成物類的基本，這些組成物至少包括一種加速創傷癒合之有效份量之通式I化合物。偏好的是，這些組成物類為基質性或微體溶液類。

發明詳述

依據本發明，在哺乳動物組織中的創傷癒合經由使用含有一有效量之至少一種通式I化合物而受到促進。通式I之活性藥劑通長以一種基質性或微體性溶液加以施用且，即使在非常低的濃度下，對於加速上皮細胞再生及組織修補是非常有效地。

在本發明組成物中所使用的化合物部份相關於血管張力素 II；特別是，血管張力素 III為血管張力素 II之主要代謝物。血管張力素 II為已知一種最有效之血管收縮素，引起分枝形成微血管之小型動脈（即小動脈）的收縮。血管張力素的生物形成始自於腎素對於血漿基質血管張力素原之作用。因而形成之物質為一種十肽而稱為血管張力

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

五、發明說明（4）

素 I，其經由轉換性血管張力素酶自血管張力素 I之C端 His－Leu 殘基被轉換成血管張力素 II。

最近的研究顯示腎素－血管張力素系統之血管活性產物，血管張力素 II （AII），可以增強生長因子、增生因子、趨化因子的釋放，以及培養細胞之細胞外基質的釋放，其牽涉創傷修補作用〔Dzau V．E．等人．（1989） Molecular mechanism of Angiotensin in the regulation of vascular and cardiac growth． J． Mol ． Cell． Cardiol． 21 （Supple III）：S7； Berk， BC 等人．（1989） Angiotensin II stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells ． Hypertension 13：305－14； Kawahara， Y，等人．（1988） Angiotensin II induces expression of the c－fos gene through protein kinase C activation and calcium ion mobilization in cultured vascular smooth muscle cell． BBRC 150：52－9； Naftilan， A ．J．等人．（1989） Induction of platelet－derived growth factor A－chain and c－myc gene expressions by Angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells． J． Clin． Invest 83：1419－24； Taubman， MB 等人（1989） Angiotensin II induces c－fos mRNA in aortic smooth muscle． Role of Ca^{2+} mobilization and protein kinase C activation． J

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

五、發明說明（5）

Biol Chem 264：526－530；Nakahara，K 等人．（1992）Identification of three types of PDGF－A chain gene transcripts in rabbit vasculur smooth muscle and their regulated expression during development and by Angiotensin II．BBRC 184：811－8；Stouffer GA and GK Owens．（1992）Angiotensin II induced mitogenesis of spontaneously hypertensive rat derived cultured smooth muscle cells is dependent on autocrine production of transforming growth factor－β．Circ．Res．70：820；Wolf，G等人．（1992）Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in culturcd murine mesangial cells．Am．J．Pathol．140 95－107；Bell，L and JA Maclri（1990）Influence of the Angiotensin system on endothelial and smooth muscle cell migration．Am J Pathol 137：7－12〕。另外，AII 在兔子角膜及雞絨毛膜模式中顯示具有血管新生性（Fernandez，LA等人．（1985）Neovascularization produced by Angiotensin II．J．Lab．Clin．Med．105：141；LeNoble，FAC 等人．（1991）Angiotensin II stimulates angiogenesis in the chorio－allantoic memhrane of the chick embryo．Eur J Pharmacol 195：305－6〕。

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

五、發明說明（6）

因此，AII 可以經由增加血管新生作用，生長因子的釋放，上皮細胞再生及細胞外基質的生產而達到加速創傷修補。經由血液流量及營養到達受傷組織的增加，AII 可以增加創傷修補的速度。AII 亦可經由在受傷位置產生生長因子來加速創傷修補。生長因子之外源性添加已顯示可以經由不同的機轉加速創傷修補〔Grotendorst，GR 等人．（1985）Stimulation of granulation tissue formation by platelet－derived Growth factor in normal and diabetic rats．J．Clin．Invest．76：2323－9；Mustoe，TA 等人．（1987）Accelcrated healing of incisional wounds in rats induced hy transforming growth factor－β．Science 237：1333－5；Pierce，GF等人．（1988）In vivo incisional wound healing augmented hy platelet－derived growth factor and rccombinant c－sis gene homodimeric proteins．J．Exp．Med．167；974－87；Lynch，SE 等人．（1989）Growth factors in wound healing．J Clin Invest 84：640－6；Greenhalgh，DG等人．（1990）PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse．Am J Pathol 136：1235－46〕。最近的研究顯示 AII 在創傷後於頸動脈及主動脈增加新血管內膜（neointima）的形成〔Powell，JS 等人．（1989）Inhibitors of angiotensin－converting

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

五、發明說明（7）

enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury· Science 245，186－8 ； Powell，JS 等人·（1991） The proliferative response to vascular injury is suppressed by converting enzvme inhibition· J· Cardiovasc Pharmacol 16 （suppl 4）：S42－9； Capron， L 等人·（1991） Effect of ramipril， an inhibitor of angiotensin converting enzyme， on the response of rat thoracic aorta to injury with a balloon catheter J Cardiovasc Pharmacol 18· 207－11； Osterriedes， W等人·（1991）· Role of angiotensin Il injury－induced neointima formalion in rats· Hypertension 18：Suppl II60－64； Daemen， MJAP 等人·（1991） Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall· Circ Res 68：450－6〕。由於這些觀察的結果，進行研究以決定內源性 AII 引發血管內膜增生的機轉。 AII 經顯示可以作為平滑肌，纖維母細胞及內皮細胞的分生原〔Schelling， P 等人·（ 1979） Effects of angiotensin II and angiotensin II antagonist saralysin on cell growth and renin in 3T3 and SV3T3 cells· J· Cell· Physiol· 98：503 －13； Campbell－Boswell， M and AL Robertson·（ 1981）

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

五、發明說明（8）

Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cell in vitro. Exp. Mol. Pathol. 35: 265－76; Emmett, N 等人.（1986) Effect of saralasin (angiotensin II antagonist) on 3T3 cell growth and proliferation. J Cell Biol 103: 171 (Abst); Paquet, JL 等人.（1990) Angiotensin II－induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats. J. Hypertens 8: 565－72; Dzau 等人，同上述參考文獻〕。AII 亦增加血管平滑肌細胞的蛋白質內含量及大小〔Berk 等人.（1989），同上述參考文獻; Geisterfer, AAT 等人.（1988) Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smoolh muscle cells. Circ Res 62: 749－56〕。研究顯示 AII 增強不同型態之生長因子的分泌，包括 PDGF，肝素結合性EGF 及轉形性生長因子－β（TGFβ），及來自平滑肌細胞，內皮細胞及心纖維母細胞的原生性－腫瘤基因〔Kawahara 等人.（1988），同上述參考文獻; Naftilan, AJ (1992) The role of angiotensin II in vascular smooth muscle cell growth. J Cardiovas Pharmacol 20; S37－40; Naftilan 等人.（1989），同上述參考文獻; Taubman等人.（1989），同上述參考文獻; Nakahara 等人.（1992），同上述參考文獻;

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

五、發明說明(9)

Temizer 等人（1992），同上述參考文獻；Gibbons，GH 等人．（1992） Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia．Autocrine transforming growth factor－beta 1 expression determines growlh response to angiotensin II．J Clin Invest 90：456－61；Bell，L 等人．（1992） Autocrine angiotensin system regulation of bovine aortic endothelial cell migration and plasminogen activator involves modulation of proto－oncogene pp60c－src expression．J．Clin．Invest 89：315－20；Stouffer and Owens（1992），同上述參考文獻〕。AII經由 PDGF使血管平滑肌細胞異常發達〔Berk，BC and GN Rao．（1993） Angiotensin II－induced vascular smooth muscle cell hypertrophy：PDGF A－chain mediates the increase in size．J Cell Physiol 154：368－80〕。

因此，可想像的是 AII 經由在創傷組織中增強這些生長因子的水平而加速創傷修補。額外地，AII 經顯示可以刺激膠原細胞合成，因此暗示此類因子在細胞外基質形成作用中的角色。〔Wolf，G 等人．（1991） Intracellular signalling of transcription and secretion of type IV collagen after angiotensin II－induced cellular hypertrophy in cultured proximal

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

五、發明說明（10）

tubular cells. Cell Reg 2: 219－27; Wolf 等人，（1992），同上述參考文獻; Zhou, G 等人.（1992）angiotensin II mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts. FASEB J 6: A1914〕。創傷修補亦涉及必要細胞型態進入創傷底床的趨化作用。AII 亦經顯示可以於體外引發內皮細胞及平滑肌細胞的移動。〔Bell and Madri（1990），同上述參考文獻〕。

最近的研究亦指出 AII 受體的表現在創傷修補當中會增加〔Viswanathan, M, and JM Saavedra（1992）Expression of Angiotensin II AT2 Receptors in the Rat Skin During Experimental Wound Healing. Peptides 13: 783－6; Kimura, B 等人.（1992）Changes in skin angiotensin II receptors in rats during wound healing. BBRC 187; 1083－1090〕。這些增強，以及 AII在修補位置之局部性增強的佐證，建議AII可能在創傷修補的過程中扮演一重要角色。

已經觀察到 ATII 及 ATIII在一些方面具有相當差異的生物性活性。例如，ATII顯示一種對於激發性神經元新腎上腺素釋放之兩相效果（稍早減少及稍後增加），然而僅有在第12分鐘後才增強自發性新腎上腺素之釋放；ATIII 對激發性及自發性神經元新腎上腺素的釋放均有一種兩相性效果〔Vatta, MS 等人.（1992）Monophasic

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

五、發明說明（11）

and hiphasic effects of angiotensin II and III on norepinephrine uptake and release in rat adrenal medulla· Can· J· Physiol· Pharmacol· 70：821〕。進而，ATII及ATIII顯示對於壓力受體－心臟－反射之分化性影響：ATII增強該反射的敏感性，然而ATIII降低該反射〔Brattstrom，A·等人·（1992）Neuropeplides within the nucleus tractus solitarii modulate the central cardiovascular control process· Progress in Brain Research 91：75〕。令人驚異的是，現在已經發現，不管在血管張力素II及血管張力素III之間生物活性有顯著地不同，ATIII及特別是其類似物有利於加速創傷癒合。

根據本發明特別有利之化合物類為通式I

$R^1 - R^2 - R^3 - R^4 - R^5 - R^6 - R^7$

其中 R^1 係選自包含 H，Arg，Lys，Ala，Orn，Ser（Ac），Sar，D－Arg及D－Lys之一群組；

R^2 係選自包含 Val，Ala，Leu，Ile，Gly，Pro，Aib，Acpc及Tyr之一群組；

R^3 係選自包含 Tyr，Thr，Ser及azaTyr之一群組；

R^4 係選自包含 Ile，Ala，Leu，Val及Gly之一群組；

R^5 為His或Arg；

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

五、發明說明（12）

R^6 為 Pro或 Ala；且

R^7 係選自包含 Phe， Phe（BR）及 Tyr之一群組。

一偏好類別之化合物類具有下式

R^1 － R^2 － Tyr － R^4 － His － Pro － Phe

〔SEQ ID NO：2〕

其中 R^1 ， R^2 及 R^4 具有前述的定義。特別偏好的是式 Arg－Val－Tyr－Ile－His－Pro－Phe之血管張力素 III 〔SEQ ID NO：3〕。

在上述的化學式中，使用標準的胺基酸殘基之三字簡寫。若沒有相反的指示，即指 L－型式之胺基酸。其他殘基類的簡寫如下：

Sar	N－甲基甘胺醯 （sarcosine）
Aib	2－胺基異丁酸
Acpc	1－羧酸胺基環戊酯
azaTyr	aza－α′－同質－L－酪胺醯
Phe(Sar)	p－溴－L－苯基丙胺羧醯基

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

五、發明說明（13）

已有建議 ATIII 及其類似物採用gamma或beta 轉折方式〔Regoli， D·等人·（1974） Pharmacology of Angiotensin· Pharmacological Reviews 26：69〕。通常，據信在 R^2 ， R^4 及 R^6 的中央支鏈會涉及維持介於 R^3 ， R^5 及 R^7 之間活性基團的距離，這些活性基團原來負責結合至受體類及／或內生性活性。在 R^2 ， R^4 及 R^7 的厭水性支鏈在整個肽的構形中亦扮演一重要的角色及／或導致一理論上厭水性袋的形成。

如由通式I觀之甚為明顯的是，用於本發明之最簡單的結構需要六肽 $R^2-R^3-R^4-R^5-R^6-R^7$ （即，R^1 為H）。然而，在位置 R^1 之胺基酸上的合適支鏈可造成用於尋標受體之化合物的親和性及／或在該肽的構形中扮演一重要的角色。為此原因，Arg及Lys特別偏好為 R^1 。

為了本發明的目的，據信 R^2 可能涉及線性或非線性氫鍵的形成，這些氫鍵與 R^4 相連（在gamma轉折模式）或與 R^5 相連（在beta轉折模式）。R^2 亦參與在一反向平行結構（其已被提出為一種可能結構）中的第一轉折。於在通式I的其他位置相反的是，在此位置beta及gamma分支為均等有效的。進而，單一氫鍵可足以維持一相對穩定的構形。據此，R^2 可以合適地選自Val，Ala，Leu，Ile，Gly，Pro，Aib，Acpc及Tyr。

關於 R^3 ，構形分析已建議在此位置的支鏈（以及在 R^2 及 R^4 位置）導致一厭水性叢，其據信對於受體的佔據

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

五、發明說明（14）

及刺激是必要的。因此，R^3 偏好選自Tyr，Thr，Ser及azaTyr。在此位置中，Tyr為特別偏好的，因為其可以與受體位置形成一氫鍵，而能夠接受來自羥基酚的一個氫〔Regoli等人．（1974），同上述參考文獻〕。

在 R^4 位置，一具有β－脂肪性或脂肪環性鏈的胺基酸是特別希望的。因此，雖然 Gly在 R^4 位置是合適的，在此位置偏好的胺基酸係選自 Ile， Ala， Leu 及 Val。

在根據本發明特別有利的類似物中， R^5 為His或Arg。組胺酸之咪唑環之獨特性質（例如，生理 pH時的離子化現象，能夠作為質子提供者或接受者，芳香性特徵）據信導致其作為 R^5 之特殊用途。例如，構形的模式建議 His可能參與氫鍵的形成（在β轉折模式中）或藉由影響 R^6 的方向參與反向平行結構之第二轉折。同樣地，最近也已考慮到 R^6 應為 Pro 以提供 R^7 之最適合的方向。在 R^7 位置，一厭水性環或一陰離子性羧基端顯然特別有利於目標類似物對受體的結合；因此，針對本發明的目的，Tyr 及特別是 Phe 為偏好的。

根據本發明的方法，血管張力素 III 及其特異性類似物以足以增加組織癒合速率的份量施用於創傷。這些化合物類可以於體外或於體內在微毫克的階段明顯地加速癒合速率。特別是，當本發明之至少一種化合物於每毫升含有微毫克份量的溶液施用到組織時，可以增加在傷口組織中血管新生作用的速率，且當使用每毫升含有微克級份量之

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

五、發明說明（15）

溶液時，微血管的增生作用會明顯地增加。

本發明的化合物類可以不同的溶液類施用。用於本發明的合適溶液類為無菌的，溶有足量的肽，且對創傷組織無害。在此方面，本發明是非常安定的，但是可以使用強酸或強鹼進行水解。本發明的化合物類於pH 5－8可溶於有機性溶劑類或水性溶液類。

可以使用任何的施用方式讓活性藥劑於一段時間後進入組織中。例如，一水性溶液可以經由一紗布繃帶或布條施用到創傷組織，或此種溶液可以被調製以得到一種時間合宜的灌注方式（使用，例如，微脂體類，軟膏類，微體類，等）。製備這些含有本發明化合物之配方的方法對本技藝中普通人士而言是極為顯明的。所使用的活性藥劑之特定濃度並非是重要的，因為即使本發明化合物僅有微毫克級份量時，對組織修補也是有效的。

偏好地，所使用含有活性藥劑之基質性或微體性溶液為每毫升至少30微克。在一經描述的實施例中表現有利之一種特定基質性溶液，為一種半－固體聚伸乙基乙二醇聚和物，其商標名Hydron by Hydro，由Med. Sciences, New Brunswick, New Jersey製造。另一種偏好的溶液為一種微體性溶液，其商標名為Pluronics F108，由 BASF, Ludwigshafen, Germany製造。在室溫的條件下，使溶液為一液體，但是當施用到溫暖組織時，該溶液形成一種凝膠，使得活性藥劑成份在數天的時間內進入創傷組織。其

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

五、發明說明（　）

他有利的配方包括羧基甲基纖維製備物類，類結晶製備物類（例如，鹽水，林格氏（Ringer's）乳酸溶液，磷酸鹽緩衝性鹽水，等等）及傷口包紮（例如，繃帶，等等）。

本發明化合物類的癒合效果可以不同的方式加以供應。該溶液或許可以在嚴重灼傷，創傷，鬱滯性潰瘍，牙周變化，割傷及其他的條件下施用至表層創傷組織。另外，腹腔內創傷組織，如由侵入性手術造成，可以用本發明的組成物加以處理以加速癒合。例如，在手術去除部份大腸或其他組織之後，在手術部位縫合前可以活性藥劑之溶液加以被覆，加速內部微血管灌流及癒合。此外，經由將活性藥劑以注射或其他方式進行皮下施用可以增加局部癒合的速率。

本發明藉由附加實施例可以被更佳地瞭解。實施例的目的僅在於示範說明，且不應被解釋成對本發明附加之申請專利範圍所定義之範圍有任何意義的限制。

圖示簡述

圖1顯示血管張力素III與僅市載劑之對照組比較可實頁上加速創傷癒合。如圖所示，分別在3微克及10微克劑量測試血管張力素III。

圖2顯示施用AⅢ類似物1A，2至4時，相對於載劑處理之對照組之傷口癒合之控制反應百分比。

圖3顯示施用AⅢ類似物5至8時，相對於載劑處理之對照組之傷口癒合之控制反應百分比。

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

修正 本 年 月 日 補充 86.2.27 A7 B7

五、發明說明（　）

圖4顯示施用ＡⅢ類似物1A,1B,2及3時，肉芽組織形成之控制反應百分比。

圖5顯示施用ＡⅢ類似物4至7時肉芽組織形成之控制反應百分比。

實施例1

雄性 Sprague Dawley 大鼠， 12 週大，得自賽門森實驗室（Simonsen Laboratories）， Gilroy， CA。在手術當天，於手術準備之前，大鼠接受肌肉內ketamine／rompum麻醉。大鼠括除毛髮並以betadine進行擦洗。在大鼠背面製造四個 2 x 2 cm之皮膚傷口。在去除皮膚以後，傷口的大小於一玻璃載片上估計，且藥物以100微升之Hydron溶液施用，該溶液包括 10% Hydron， 1%聚伸乙基乙二醇（MW 400）及 60%乙醇。受試物質以隨機的方式加以施用；血管張力素 III 於 3 及 10微克／創傷時進行評估。對照組僅用載劑加以處理。

施用這些藥物之後，大鼠被綁縛繃帶且使其由麻醉中甦醒。於第 2， 5， 6， 8 及10天，皮膚創傷的區域於甲氧基氟烷（methoxyflurane）（商業化可用的產品名為Metofane，得自 Pittman－Moore， Mundelein， IL）麻醉下進行測量。傷口面積之決定係藉由：（1）於圖紙（1 x 1 mm 方格）上追蹤傷口形狀（2）剪下該形狀之紙片；（3）稱重該紙片並與 2 x 2 cm 剪下紙片的中量比較；且（4）計算方格的數目。

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

五、發明說明（　）

如圖　1所示，當受試動物以血管張力素 III加以處理時，於3微克及10微克劑量時，，傷口的收合相對於對照組動物基本上有增強現象。該圖示範說明創傷的收合相對於以載劑處理的對照組而言所增強的百分比。

實施例2

雌性　Sprague Dawley 大鼠，　12 週大，得自賽門森實驗室（Simonsen Laboratories），Gilroy, CA。（同前說明書所述作手術準備）在大鼠背面製造二個1.5 x1.5 cm 之全深皮膚傷口。在去除皮膚以後，傷口的大小於一玻璃載片上估計，且藥物以　100 微升之 Hydron溶液施用，該溶液包括10 % Hydron，　1%聚伸乙基乙二醇（MW 400）及　60 %乙醇。受試物質以隨機的方式加以施用；於10微克／創傷時進行評估。對照組僅用載劑加以處理。施用這些藥物之後，大鼠被綁縛繃帶且使其由麻醉中甦醒。於第 2-3，5，　7-8，　8 及9-10天，皮膚創傷的區域於甲氧基氟烷（methoxyflurane）（商業化可用的產品名為 Metofane，得自 Pittman－Moore，Mundelein，　IL ）麻醉下進行測量（針對類似物1A及2至8）。傷口面積之決定係藉由：（ 1 ）於圖紙（ 1 x 1 mm 方格）上追蹤傷口形狀（　2 ）剪下該形狀之紙片；（3）稱重該紙片並與2 x 2 cm 剪下紙片的中量比較；且（4）計算方格的數目。

另外，在第2-3,5及8天，以類似方法測試肉芽組織（針對類似物1A,1B及2至7）。被使用的類似物如下：

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

修正 本 年 月 日 補充 86.2.27 A7 B7

五、發明說明（　）

類似物1A　　Ile^7-血管張力素III

類似物1B　　Val^4-血管張力素III

類似物2　　Lys^1-血管張力素III

類似物3　　Ala^2-血管張力素III

類似物4　　Thr^3-血管張力素III

類似物5　　Leu^4-血管張力素III

類似物6　　Arg^5-血管張力素III

類似物7　　Ala^6-血管張力素III

類似物8　　Tyr^7-血管張力素III

如上所命名，這些肽類似物為在上標所示位置有胺基酸取代之AIII類似物。因此，Tyr^7－血管張力素III為在AIII位置7有Tyr殘基取代之AIII類似物。

如圖2至5所示，相對於對照組傷口，當受試傷口以根據本說明書中通式I之類似物1至8處理時，傷口癒合實質上被加速。圖2及3示範相對於一載劑處理對照組之傷口癒合之控制反應百分比；在各種情形下，施用類似物中一種可加速手術後傷口癒合。圖4及5示範肉芽組織形成之控制反應百分比；在各種情形下，施用類似物中一種，與僅施用載劑比較，可加速肉芽組織之形成。因此，這些類似物明顯有效促進傷口癒合。

由前面的敘述，一個習於此技藝者可以輕易確認本發

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

修正 本 年 月 日 補充 83.2.27

A7
B7

五、發明說明（　）

明的基本特性，且在不偏離本發明的精神及範圍上，可以改寫本發明成為不同的用途及條件。在型態的改變及相等例的取代是可以想像的，因為不同的環境可以建議或給予便利，且雖然在此使用特異性專有名詞，僅打算作為敘述且不為任何限制的目的。

序列表示

（1）一般資訊：

（i）申請人：Rodgers, Kathleen E.
diZerega, Gere S.

（ii）發明名稱：血管張力素 III及其 類似物作為組織修補用途

（iii）序列數目：3

（iv）回應地址：

（A）回應者：Robbins, Berliner & Carson

（B）街道：201 North Figueroa street,Fifth Floor

（C）城市：Los Angeles

（D）州：California

（E）國家：U. S. A.

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

修正 本 年 月 日 補充 86. 2. 27

A7
B7

五、發明說明（ ）

（F） 郵遞區號： 90012

（v） 電腦可讀型式：

（A） 資料媒體種類： 軟式磁碟

（B） 電腦： IBM PC 相容性

（C） 作業系統： PC－DOS／MS－DOS

（D） 軟體： PatantIn Release #1. 0, Version #1. 25

（vi） 目前申請資料：

（A） 申請號碼：

（B） 申請日：

（C） 分類

（viii） 專利代理人／代理 資料：

（A） 代理人名稱： Spitals, John P.

（B） 登記號碼： 29, 215

（C） 參考資料／檔案號碼： 1920－336

（ix） 電傳資料：

（A） 電話： （213） 977－1001

（B） 傳真： （213） 977－1003

（2） SEQ ID NO：1資料：

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

五、發明說明（　）

（i）　序列特徵：

（A）　長度：　8 個胺基酸

（B）　種類：　胺基酸

（D）　拓樸學：　線性

（ii）　分子種類：　肽

（xi）　序列　描述：　SEQ ID NQ：1：

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1　　5

（2）　SEQ ID NO：2資料：

（i）　序列特徵：

（A）　長度：　7 個胺基酸

（B）　種類：　胺基酸

（D）　拓樸學：　線性

（ii）　分子種類：　肽

（xi）　序列　描述：　SEQ ID NO：2：

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

修正 補充 88. 2. 27

A7
B7

五、發明說明（　）

Xaa Xaa Tyr Xaa His Pro Phe
1 5

（2） SEQ ID NO：3資料：

（i） 序列特徵：

（A） 長度： 7 個胺基酸

（B） 種類： 胺基酸

（D） 拓樸學： 線性

（ii） 分子種類： 肽

（xi） 序列 描述： SEQ ID NO：3：

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5

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

311088

修正 本 本 月 日
補充 86. 2. 27

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

1．一種加速傷口癒合的組成物，其包括一合適的載劑或稀釋劑及足以加速傷口癒合份量之至少一種通式I的化合物：

$R^1 - R^2 - R^3 - R^4 - R^5 - R^6 - R^7$

其中 R^1 係選自包含 H，Arg，Lys，Ala，Orn，Ser(Ac)，Sar，D－Arg 及 D－Lys之一群組；

R^2 係選自包含 Val，Ala，Leu，Ile，Gly，Pro，Aib，Acpc 及 Tyr之一群組；

R^3 係選自包含 Tyr，Thr，Ser 及azaTyr之一群組；

R^4 係選自包含 Ile，Ala，Leu，Val 及Gly之一群組；

R^5 為His或Arg；

R^6 為Pro或Ala；且

R^7 係選自包含 Phe，Phe(BR) 及 Tyr之一群組。

2．如申請專利範圍第1項之組成物，其中通式I之化合物具有下式

$R^1 - R^2 - Tyr - R^4 - His - Pro - Phe$

〔SEQ ID NO：2〕

其中 R^1，R^2 及 R^4 具有前述的定義。

3．如申請專利範圍第1項之組成物，其中通式I之化合物為

Arg － Val － Tyr － Ile － His － Pro － Phe

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正 本 年 月 日 補充 86.2.27

A8 B8 C8 D8

六、申請專利範圍

〔SEQ ID NO：3〕。

4．如申請專利範圍第1項之組成物，其中通式I之化合物以基質性或微體性溶液加以施用。

5．如申請專利範圍第1項之組成物，其中通式I之化合物以在一合適的載劑或稀釋劑中每毫升至少30微克之濃度加以施用。

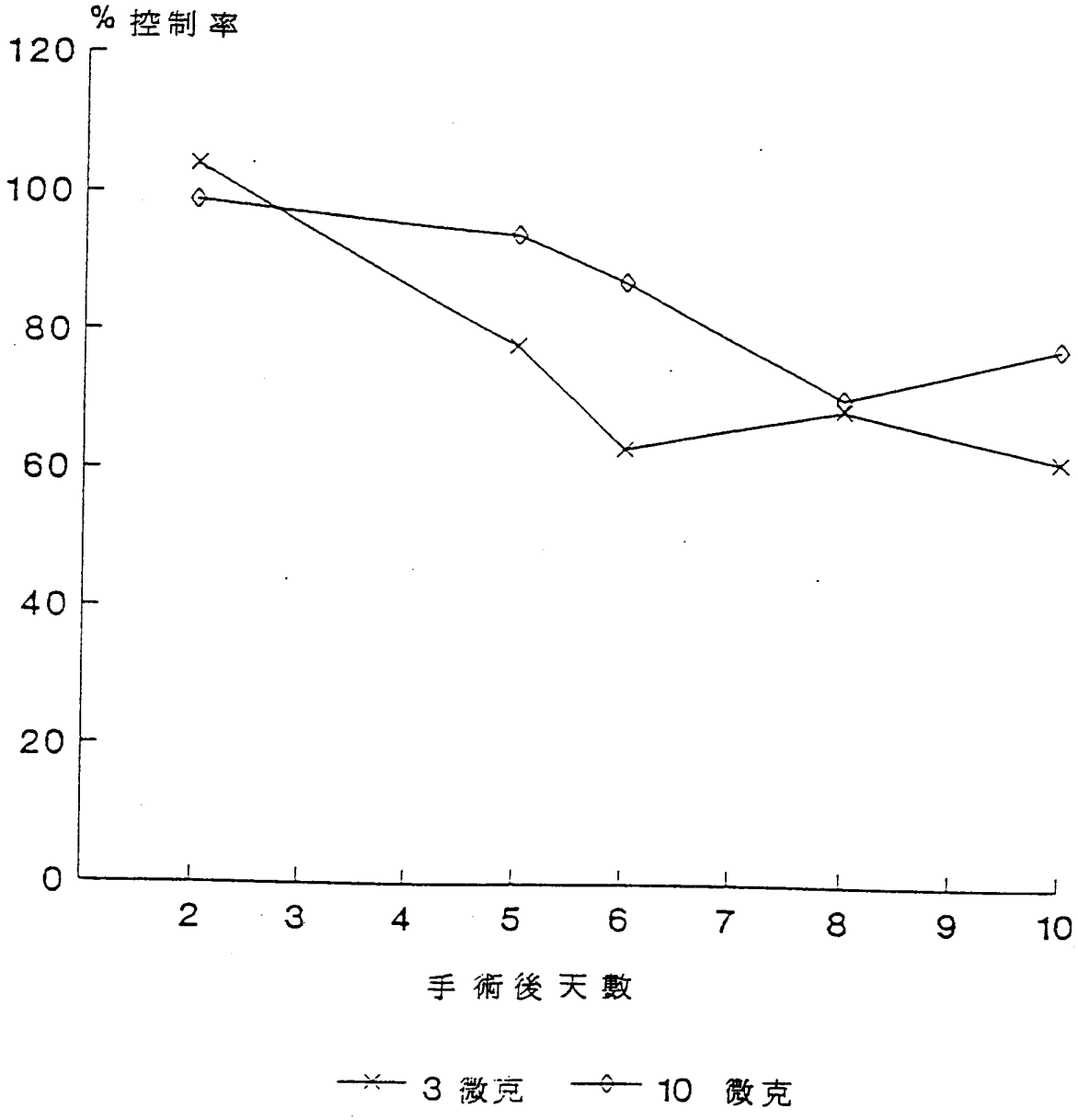
6．如申請專利範圍第5項之組成物，其中該載劑或稀釋劑係選自半一固體聚伸乙基乙二醇聚合物，羧基甲基纖維素製備物類及類結晶製備物類。

7．如申請專利範圍第1項之組成物，其中通式I之化合物與一創傷包覆物一起施用。

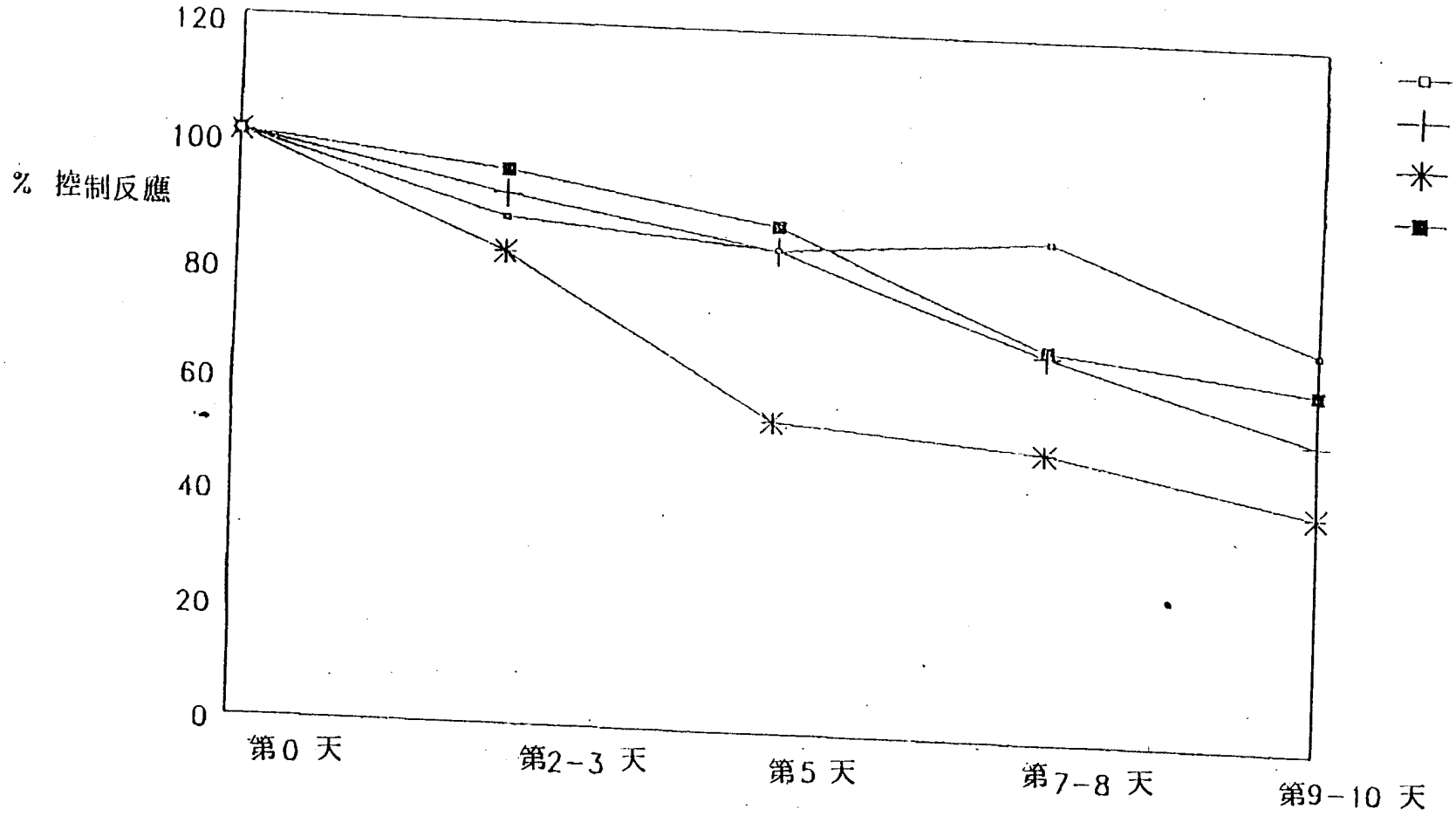
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

311088



圖一



修正本 年 月 日
補充 88. 2. 27

圖 2

311088

補充 86.2.27

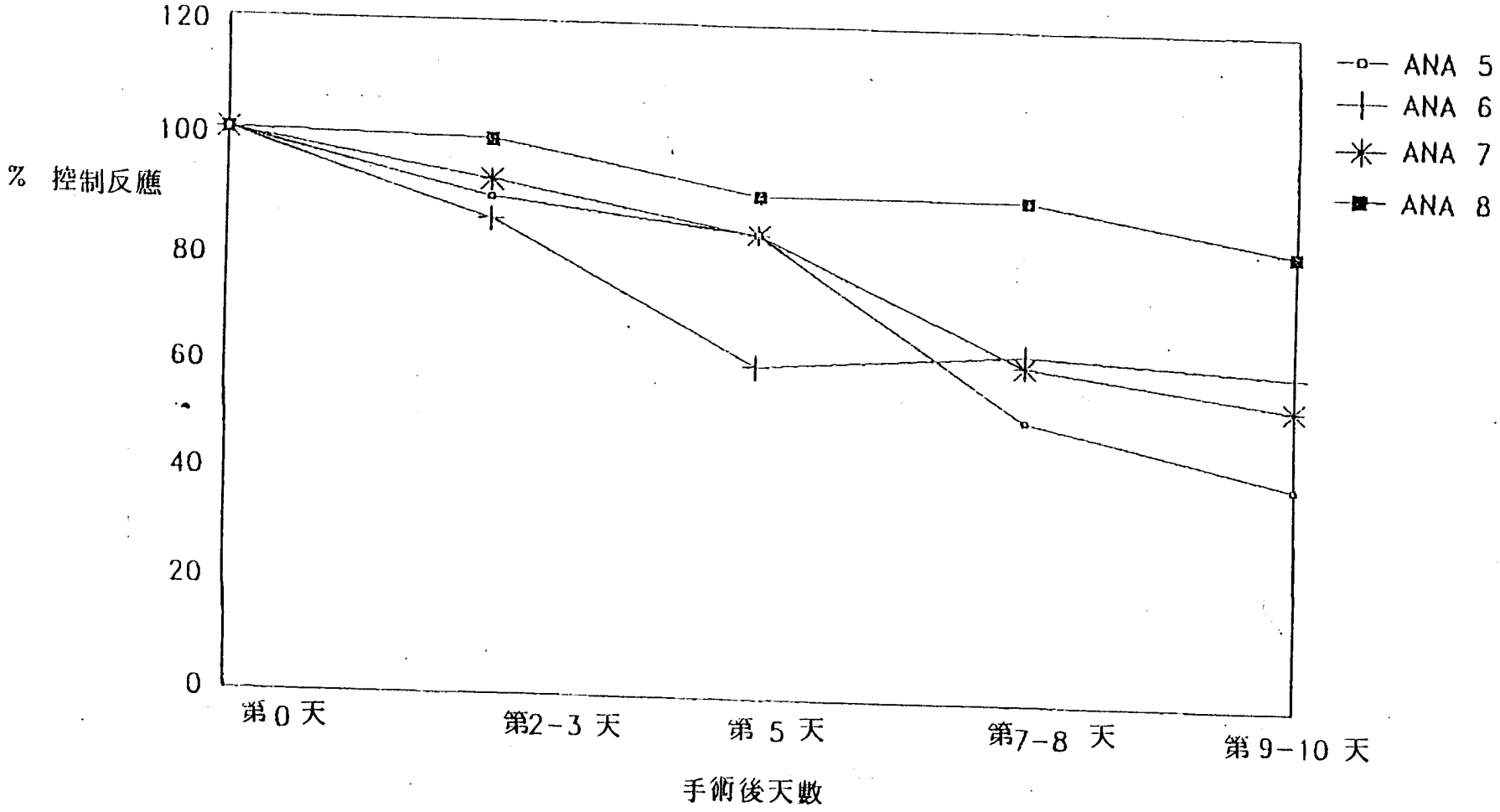


圖 . 3

311088

修正
補充 86. 2. 27

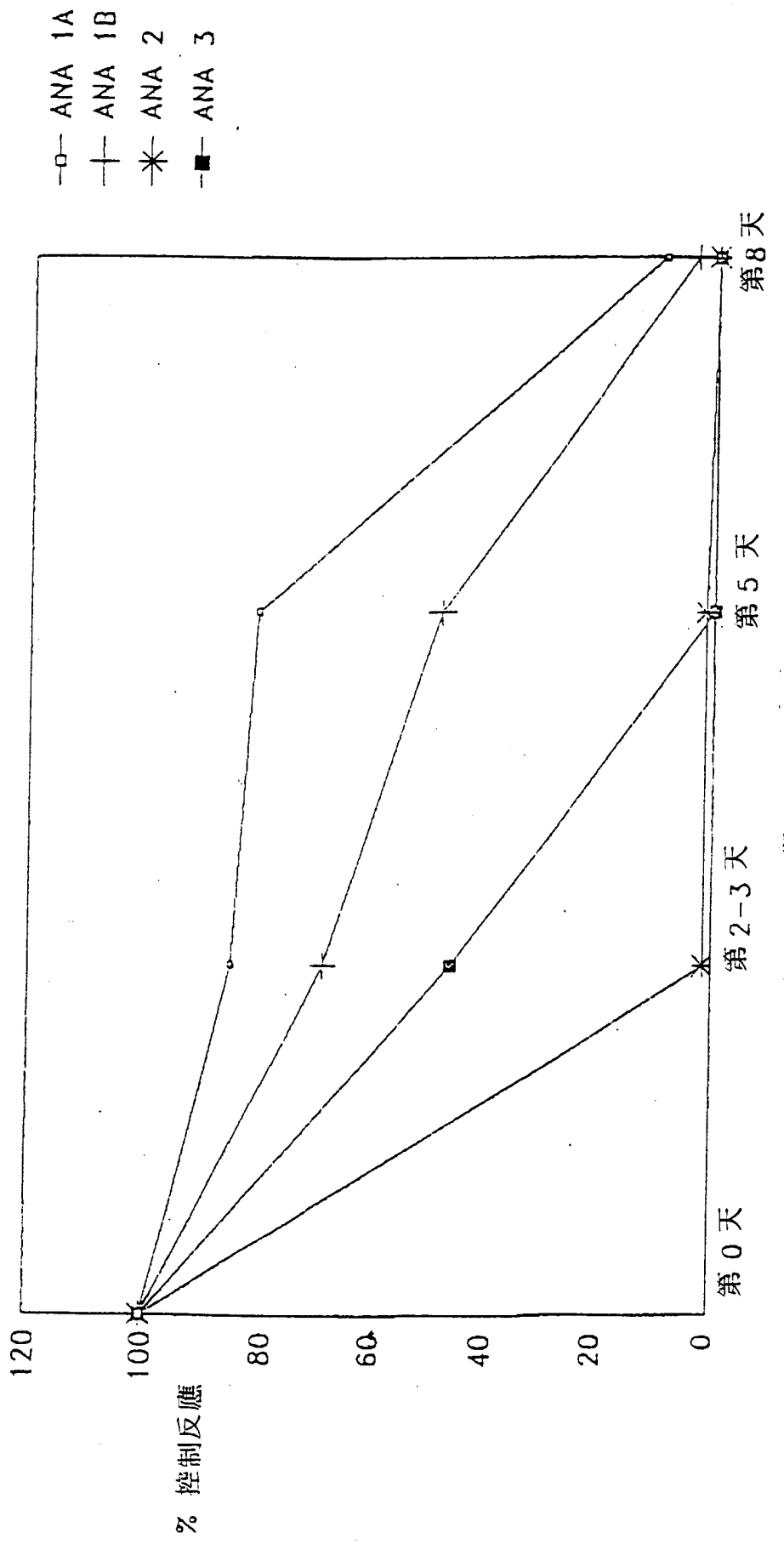


圖 4

311088

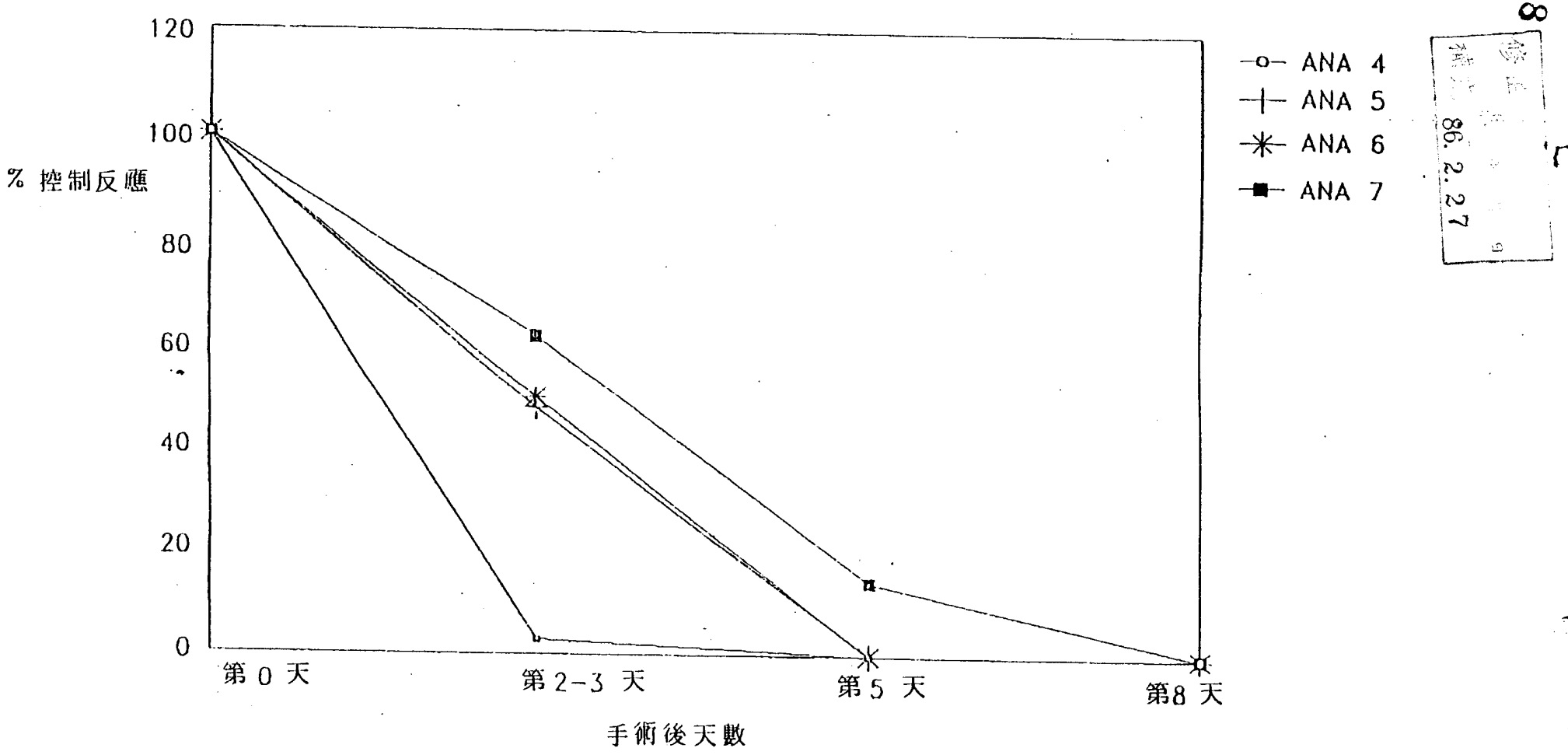

120
100
80
60
40
20
0
% 控制反應
第 0 天
第 2-3 天
第 5 天
第8 天
手術後天數
ANA 4
ANA 5
ANA 6
ANA 7

圖 5