

申請日期	90. 7. 11
案 號	090116938
類 別	A61K 38/48, A61F 2/06, A61P 9/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	用於心臟組織修補的醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical composition for Cardiac Tissue Repair
二、發明 創作人	姓 名	達瑞爾 H. 卡爾西
	國 籍	美 國
	住、居所	美國德州 77539 迪基森市塔羅路 1125 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	歐索羅巨克股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國亞利桑那州 85281 探普市西華盛頓街 1275 號
	代 表 人 姓 名	倫道夫 C 史帝爾

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：2000.07.12 案號：60/217,583 ☒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

五、發明說明 (1)

發明背景

人類 α -凝血酶似乎具有促進各種組織之各種細胞生長的能力。例如， α -凝血酶已顯示可使培養中的纖維母細胞開始增殖，而無須添加血清或其他純化的生長因子；在特定的倉鼠纖維母細胞或人類內皮細胞中，可與上皮生長因子協同作用；可使哺乳動物眼球上皮細胞及脾臟細胞開始細胞分裂以及合成 DNA，並且啟動單核球及嗜中性白血球。然而，使用凝血酶作為生長因子以及其對於創傷癒合的潛在重要性，卻並未被廣泛地宣佈。在某種程度上，這可能是由於凝血酶與血液凝結、血小板活化及細胞增殖開始的牽連之複雜性，以及由於凝血酶及類凝血酶分子受到血清蛋白酶抑制劑及受到細胞釋放的蛋白酶連接素之複雜的調控。然而，這個複雜性以及高度的生理調控，支持這個創傷癒合的起始途徑之潛在重要性。

凝血酶也可在正常的再血管化中，以及細胞從血液移動至受傷部位，以及與腫瘤有關的異常轉移及血管生成中，扮演重要的角色。凝血酶可增加內皮細胞的增殖以及改變血管障礙功能之能力，可歸因於在組織受傷部位之血管生成以及發炎。

凝血酶衍生的胜肽已由本發明說明，例如，在創傷的治療中，其激動及拮抗凝血酶及/或凝血酶受體之活性。美國專利第 5,500,412 或 5,352,664 號，其完整內容納入此處作為參考文獻。然而，這些專利並未教示在受損的心臟組織之治療、再血管化或在血管栓塞及再狹窄 (restenosis)

五、發明說明（ノ）

之抑制中，凝血酶衍生的胜肽之新穎用途。

發明概述

本發明是有關於促進心臟組織或心肌修補、促進再血管化或抑制血管栓塞之方法，包括將一治療有效量之血管生成的凝血酶衍生的胜肽，給藥至心臟組織或血管。在一較佳具體實施例中，該胜肽是美國專利第 5,500,412 或 5,352,664 號所說明之胜肽，其完整內容納入此處作為參考文獻。例如，該胜肽較佳地可包括一凝血酶受體結合之功能部位，其具有序列：精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸（序列辨識編號 1）；以及一絲胺酸酯酶保守性序列。較佳的絲胺酸酯酶保守性序列包括天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 2）。在另一更佳具體實施例中，凝血酶衍生的胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3），例如，由胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）所組成之胜肽。具有序列辨識編號 3 的序列之胜肽，此處也稱為“TP-508”。

五、發明說明 (7)

該胜肽較佳地可在心臟手術期間或之後，例如，藉由直接或由導管媒介注射至心臟組織而給藥，或塗佈在氣球血管修復術導管上，以用於局部的傳輸。

本發明也有關於刺激再血管化或血管內皮細胞增殖之方法，包括將一治療有效量之血管生成的凝血酶衍生的胜肽（如此處所說明之凝血酶衍生的胜肽），給藥至心臟組織。

圖示之簡單說明

第 1 圖顯示增加的 TP-508（具有序列辨識編號 1 的胺基酸序列之胜肽）之濃度，可在活體外刺激人類微血管內皮細胞之增殖。此圖顯示給藥各種濃度的 TP-508（以微克/毫升表示）後的 48 小時之細胞計數。

第 2 圖顯示增加的 TP-508 之濃度，可刺激在塑膠上之微血管內皮細胞之移動。此圖顯示給藥各種濃度的 TP-508（以微克/毫升表示）後之細胞移動的距離。

第 3 圖顯示在心臟局部缺血的豬模式中，TP-508 治療組及對照組的豬之心臟功能的變化。

發明詳述

一般而言，心臟血管疾病的特徵在於血液減弱的供給至心臟或其他的標的器官。心肌梗塞（MI）是起源於在心臟中之狹窄的或栓塞的冠狀動脈，其使得需要營養及氧氣的心臟餓死。當血液至心臟的供給危急時，細胞會以產生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (ㄨ)

誘導新血管生長之化合物而反應，以便增加血液至心臟的供給。這些新的血管被稱作附屬的血管。誘發新的血管以生長超過現存的血管分布之方法，稱為血管生成，以及細胞所產生用以誘發血管生成的物質，稱為血管生成的因子。

內皮細胞的增殖，例如，發生在血管生成中之內皮細胞的增殖，也有效於預防氣球血管修復術後的再狹窄。氣球血管修復術的程序，通常會使內皮細胞襯裡血管的內壁受傷。平滑肌細胞通常會滲入至開放的血管，導致在手術中的第二次栓塞，已知如再狹窄。位於氣球誘發的受損區域周圍之內皮細胞的增殖，用以覆蓋具有新的內皮細胞單層之管腔表面，將可能恢復血管的原始結構。

較佳地，內皮形成 (endothelialization) 包括血管修復術後的再內皮形成，以減少或預防再狹窄。熟悉於此技藝者應可了解，根據本發明之方法而治療的患者，可利用或不須利用移植片固定模 (stent) 而治療。

具有胜肽塗佈氣球之膨脹的氣球導管，也可用於將物質傳遞至標的動脈。

氣球血管修復術是一種常用的局部缺血性心臟疾病之治療，其涉及到氣球栓塞的血管中之膨脹，以將栓塞的血管打開。不幸地，這個治療方法經常導致內皮細胞襯裡血管的內壁受傷。平滑肌細胞通常會滲入至開放的血管，導致在手術中的第二次栓塞，稱作再狹窄。可使用本發明所說明之胜肽，以誘發位於氣球誘發的受損區域周圍之內皮

五、發明說明（ 4 ）

細胞的增殖，用以覆蓋具有新的內皮細胞單層之管腔表面，期待可恢復血管的原始結構。冠狀動脈血管修復術通常伴隨著血管內移植片固定模的裝配，以協助維持血管的功能以及避免再狹窄。移植片固定模已塗佈肝素以預防血栓形成，直到藉由移植片固定模可內皮形成而形成新的通道為止。本發明所說明之胜肽可利用在此技藝中之人士所熟知的方法，而直接塗佈到移植片固定模。此胜肽可局部的塗佈或全身性的給藥，以增強血管或血管壁的內皮形成，及/或調節其他的方法，以抑制或減少血栓形成及再狹窄。

本發明較佳地是使用可調節事件的凝血酶受體之合成的或天然衍生的多胜肽激動劑。這兩類作用劑都具有凝血酶受體結合之功能部位，其包括可選擇性結合至高親和力凝血酶受體之多胜肽的片段。這個多胜肽的片段包括同源於纖維網蛋白之三胜肽細胞結合功能部位的胺基酸序列。

除了凝血酶受體結合之功能部位之外，刺激性（激動性）的多胜肽具有衍生自十二肽（其先前顯示在絲胺酸蛋白酶之間是高度保守性）的胺基端胺基酸之胺基酸序列。然而，抑制性的多胜肽並沒有包括這些絲胺酸酯酶的保守性序列。

例如，本發明提供許多有效於促進心臟組織修復之多胜肽。對於這樣的應用，本發明提供一種凝血酶的多胜肽衍生物（或這樣的衍生物之功能性相等物），其具有凝血酶受體結合之功能部位，以及至少 12 個胺基酸之絲胺酸酯酶保守性序列。本發明也提供至少 23 個 L-胺基酸之多胜

五、發明說明 (6)

肽化合物，其具有凝血酶受體結合之功能部位，以及絲胺酸酯酶保守性胺基酸序列之功能部位。

在一較佳具體實施例中，本發明提供數種包含特定胺基酸序列之多胜肽，例如，多胜肽化合物，其中凝血酶受體結合之功能部位包括 L-胺基酸序列：精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸（序列辨識編號 1），以及絲胺酸酯酶保守性胺基酸序列：天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 2）。在一較佳具體實施例中，多胜肽化合物包括 L-胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。

本發明也提供促進組織修補之藥學組成物，其包括一治療有效濃度之上述任何的化合物，以及結合一藥學上可接受的賦形劑。典型地，這樣的組成物包括，例如，足夠濃度之多胜肽以對凝血酶受體產生刺激的作用，如此處所證實的。因此，這樣的組成物典型地應包括足夠的濃度，以在標的部位獲得多胜肽，其在活體外顯示可刺激受體。當內源性的二次訊息的量據信是不充分時，可使用此組成物，其更包括額外的治療有效濃度之血管內皮生長因子（VEGF）、 α -凝血酶、 γ -凝血酶或其他的生長因子。這樣的組成物可發揮加成或協同作用的效果。

五、發明說明 (7)

此處所使用的“治療有效濃度”是定義為一特定作用劑的濃度，其提供令人滿意的修補或血管生成速率之增加，或令人滿意的再狹窄或血管栓塞之抑制或減少。此外，這樣的濃度一般相信是相當於足以在活體外誘發刺激凝血酶受體之程度。然而，當刺激性（激動性）的多胜肽是以 0.1 微莫耳濃度（ μM ）到 $10\mu\text{M}$ 的濃度存在時，一般相信此組成物將可顯示最大的有效性。

為了本發明之目的，凝血酶衍生物是定義為具有至少一部份衍生自凝血酶的胺基酸序列之任何分子，而不論是活體內或活體外合成的。因此，此處所說明之凝血酶衍生物命名為多胜肽分子，其包括較少於凝血酶的胺基酸。

凝血酶衍生物之生理功能的相等物，包括不同於凝血酶衍生物之分子，特別是不會影響凝血酶受體結合功能部位或絲胺酸酯酶保守性胺基酸序列的功能之分子。這樣的特點可包括，但並不限於，保守性胺基酸序列的取代及修飾，例如，羧基端的醯胺化、胺基端的醯基化、多胜肽連結到一生理惰性的載體分子或絲胺酸酯酶保守性序列之序列改變。

凝血酶受體結合功能部位是定義為可直接結合至凝血酶受體之多胜肽序列，及/或可競爭性抑制高親和力凝血酶受體與 α -凝血酶之間的結合之多胜肽序列。

具有絲胺酸酯酶保守性序列之功能部位，包括含有十二肽（其先前顯示在絲胺酸蛋白酶之間是高度保守性）的至少 4-12 個胺基端胺基酸之多胜肽序列（天門冬胺酸- X_1 -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

半胱胺酸-X₂-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-X₃-纈胺酸 (序列辨識編號 4) ; 其中 X₁ 是丙胺酸或絲胺酸之一 ; X₂ 是麩胺酸或麩胺酸醯胺之一 ; 以及 X₃ 是苯丙胺酸、甲硫胺酸、白胺酸、組胺酸或纈胺酸之一) 。

刺激性多胜肽是定義為凝血酶之多胜肽衍生物，或其生理功能的相等物，具有可結合及刺激凝血酶受體之能力。因此，刺激性胜肽將包括凝血酶受體結合之功能部位，以及具有絲胺酸酯酶保守性胺基酸序列之功能部位。

本發明將藉由以下的實施例而說明，這些實施例並非要以任何的方式而限制本發明之範疇。

實施例

實施例 1：TP-508 在活體外刺激人類內皮細胞之增殖及移動

為了測定 TP-508 是否可直接誘發內皮細胞之增殖，將購自 Clonetics 之人類微血管內皮細胞，置於組織培養級塑膠之 24 孔培養皿上，並且不供給血清 24 小時。將培養液中的細胞以 TP-508 或不以 TP-508 刺激 48 小時，此時利用直接的細胞計數而評估增殖。如第 1 圖所示，TP-508 刺激微血管內皮細胞的增殖，是高於單獨以培養液 (1.0 微克/毫升之 TP-508) 處理的細胞增殖達 30% 到 50%。這個效果似乎是專一性的，因為分離自大鼠主動脈之平滑肌細胞的生長，並未受到 TP-508 之影響。

TP-508 對於人類內皮細胞的移動之效果，是利用活體

五、發明說明 (9)

外單層分析而評估，其中，內皮細胞是置於 35 公釐的培養皿中，使其生長至接近全滿 3 天，此時，將單層細胞藉由橡膠擦子刮過培養皿中心以移除細胞條帶而使其受傷。在這個時間點拍照，然後將細胞以單獨的新鮮培養液或包含各種濃度的 TP-508 之培養液而處理，並使其再生長 48 小時。將細胞再次照相，並測量內皮細胞移動至受傷區域的距離。如第 2 圖所示，即使當細胞是單獨培養在塑膠上時，TP-508 仍可刺激內皮細胞的移動。

這些研究證實，TP-508 對於人類內皮細胞在活體外產生增加的增殖及移動，具有直接的血管生成效果。另外的研究指出，將內皮細胞暴露至 TP-508 可具有保護作用，以避免受到氧化作用的暴露所引起之細胞死亡。

實施例 2：在絨毛膜尿囊膜的模式中，TP-508 在活體外刺激血管生成

在大鼠背部完全的真皮手術切口以及開放切除創傷的研究中，顯示單一局部的塗抹 TP-508 可刺激橫越手術切口的血管之再血管化以及顯著性。在大鼠的背部製造兩個手術切口的創傷。一個創傷是以單一塗抹 TP-508 (0.1 微克) 而治療；另一個創傷則未治療。治療組創傷較對照組創傷的血管更受到注意。

將 TP-508 外加至瓊脂培養皿，置於雞胚胎的絨毛膜尿囊膜上，導致血管生成之結果。血管被刺激以生長到含有 TP-508 的培養皿中。在血管末端到栓塞中，也有增加的附

五、發明說明 (〇)

屬血管之自然發展，相似於其他血管生成因子所觀察到的結果。

實施例 3：在豬模式中，TP-508 顯示治療心肌局部缺血的功效

將環形窄器 (ameroid) 栓塞器，置於猶太迷你豬的近側左圍旋動脈上。窄器會隨著時間而將水吸入，而產生血管的栓塞物。在手術後的四週，藉由對比增強的血管造影法而證實栓塞。此時，將每隻動物的胸腔再次打開，隨之以緩釋配方的 TP-508 (也就是，包含 TP-508 的聚乳酸-共-甘醇酸 (PLGA) 的微球體，懸浮於聚氧乙烯-聚丙烯嵌段共聚物 (Pluronic) 的凝膠中) 注射至局部缺血的區域。所使用的聚乳酸-共-甘醇酸微球體提供一開始大量釋放的藥物 (24 小時內釋放裝載的 50%)，然後的 3-4 天顯示控制的釋放，此時已釋放出裝載的 80%。所使用的凝膠是 30% (重量/體積) 溶於 0.9% 鹽溶液之 Pluronic F68。在注射之前，將 3.3 毫克的聚乳酸-共-甘醇酸微球體迅速加到在冰上的每毫升凝膠中以減少黏度。這提供 100 微克/毫升凝膠的 TP-508 劑量，其用於注射到局部缺血區域中的大約 10 個部位 (每個部位 100 微升)。對照組接受溶於聚氧乙烯-聚丙烯嵌段共聚物凝膠但不含 TP-508 的聚乳酸-共-甘醇酸微球體。得到基線、治療後的血管造影圖以及超音波心臟動態圖。

心肌壁增厚以及心臟排斥部份的指數，顯示 TP-508 治

五、發明說明 (\)

療的動物耐受多巴酚丁胺 (dobutamine) 誘發的壓力，是優於對照組的趨勢。三週後，以對比增強的超音波心臟動態圖而評估動物。對於這些有限數目的動物之初始結果，證明在多巴酚丁胺壓力下之 TP-508 治療的動物，相較於對照組，是具有稍微較大的排斥部份之增加，以及較佳維持的壁增厚。

實施例 4：在兔子模式中，TP-508 刺激心肌的再血管化

將 TP-508 注射到局部缺血的兔子心肌中。將窄器栓塞器置於兩隻兔子的左主冠狀動脈之橫面區域上，剛好位於心房-心室 (A-V) 溝之下，如 Operschall 等人之說明 (*J. Appl. Physiol.* **88**: 1438 (2000))。置入後兩週，將動物的胸腔再度打開。在一隻動物中，將包含於聚氧乙烯-聚丙烯嵌段共聚物凝膠中的 TP-508 微球體 (如實施例 3 所述)，注射至由栓塞血管所提供的區域內以及圍繞該區域之 8 個分離的部位。其他的動物是作為未治療的對照組。在注射後大約四週，將動物犧牲並將它們的心臟固定在 10% 緩衝的福馬林中 24 小時。然後將心臟橫過有興趣的區域切片，並以蘇木素-曙紅染色，以及藉由抗凡偉列布蘭德因子 (vWF；一種內皮細胞標誌) 而免疫標示。

組織學研究證實，在栓塞器所提供的區域中，對照組動物具有明顯的纖維變性。另一方面，TP-508 治療的心臟，具有較多的功能性微血管以及明顯的紅血球細胞之健康

五、發明說明 (\)

呈現的心肌。

實施例 5：在高膽固醇血症的兔子模式中，TP-508 抑制再狹窄

這個實驗方法是設計用以在高膽固醇血症的紐西蘭白兔中，提供一種試驗測試樣品在血管修復術後，可抑制新血管內膜形成以及血管栓塞的功效之系統。將動物餵食由 0.5% 膽固醇及 2.0% 花生油所組成的高脂肪飲食三週。在手術之前，將動物預先處理 24 小時；將腸骨動脈以氣球血管修復術使其受傷，如上所述；然後將動物以 TP-508 治療 7 天。使這些動物維持高脂肪飲食四週。在氣球血管修復術之前以及實驗結束時，進行血管造影法。將受傷及未受傷的腸骨動脈回收及製備，以用於組織學之研究。對於內腔、新血管內膜（如果存在的話）以及動脈中膜，進行形態計量之測量。

TP-508 的測試樣品是溶解/稀釋在一無菌、無熱源的鹽溶液中至所需要的濃度，並且藉由一天 0.2 毫升體積的靜脈注射，在手術前、手術當天以及手術後連續六天而給藥。

製作一個 5 公分中線的頸部切口，並將右頸動脈暴露、約略結紮以及切開。然後將 4 Fr Berman 氣球血管造影導管導入至主動脈中。將 5 Fr 鞘經由 4 Fr Berman 氣球血管造影導管導入至主動脈中。收集 3 毫升的血液以用於膽固醇之計數。然後將兔子注射肝素以及更多的麻醉劑（如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

果需要的話)。為了使腸骨動脈顯現，將 6 毫升的 Hypaque (76%) 混合 4 毫升的無菌鹽溶液，經由導管而注射。獲得腸骨動脈的影像(影像是以格線標示，並將剪刀置於右側)。將 4 Fr Berman 氣球血管造影導管自鞘移除。然後將 0.014 吋/3.0 公釐 × 20.0 公釐/120 公分的氣球導管，經由鞘而插入至主動脈以及腸骨動脈中。使氣球在 10 個大氣壓下擴張 3 次 30 秒，每次 1 分鐘間隔。然後將導管及鞘移除。將右頸動脈以 3.0 絲質縫合線結紮。將頸部切口以 PDS 閉合，並將表皮以雙層抗生素軟膏固定以及包紮。

然後將測試樣品或對照樣品給藥至兔子。測試樣品是以下述的方式稀釋：將 0.3 毫升的鹽溶液吸到具有 23 號 1 吋針頭的 1.0 毫升針筒。將這個體積量注射到 TP-508 的小瓶中。在 TP-508 溶解後，將 0.25 毫升的溶液移除並且給藥。接著將中空套管以鹽溶液沖洗。如果兔子是對照組的話，則注射 0.2 毫升的鹽溶液並且再以另外的鹽溶液沖洗。這個兔子也經由皮下注射而接受 0.3 毫升的丁基原啡因 (buprenorphine)。

在手術之後，給兔子一些時間變得靈活同時在加熱墊上休息。然後使兔子回到其籠子，並使其任意接近食物及水。使這些兔子再維持這樣的飲食四週，直到犧牲為止。

組織學研究摘要：

利用 Image-Pro Plus 及 Excel 軟體，完成 19 個樣品之

五、發明說明 (ㄡ)

形態組織學的分析。在這 19 個樣品中，2 個顯示外部彈性薄層之危險。19 個樣品中的 1 個似乎需要另外的切片。因此，比膠 16 個樣品，其中包括 7 個治療組以及 9 個鹽溶液對照組。

再狹窄損傷之厚度，是利用數位分析，藉由測量新血管內膜的區域而測定。血管的動脈中膜是以相同的方法測量。然後將這些數值，藉由加總這兩個區域的面積，以及除以在相同組織學載片系列中所發現的正常（未受傷）中膜之面積所得的結果而常態化。經證實，在未受傷的中膜所發現的區域之間，並沒有明顯的差異。

當比較治療組動物與對照組動物時，再狹窄的程度是藉由三個獨立的方法而分析：“單一最差數值”法、“平均損傷厚度”法以及“全部切片平均”法。“單一最差數值”法是比較操作的血管之間所得到的再狹窄數值之最大值。“平均損傷厚度”法是比較操作的血管之間，定義完善的受傷區域內之所有異常點的平均。最後，“全部切片平均”法是比較所有測量樣品的平均厚度，而不管它們是否出現損傷的部份。將這些結果的平均值，經由學生氏 T-試驗而測試其統計上的意義。

數據摘要：

所有的數據分析是利用二尾 t-試驗，假設不相等的變異而完成。 α 是 0.05，以及平均差異假設是 0。每個分析包括治療組 $n=7$ 以及鹽溶液對照組 $n=9$ 。結果摘述於下

五、發明說明 (14)

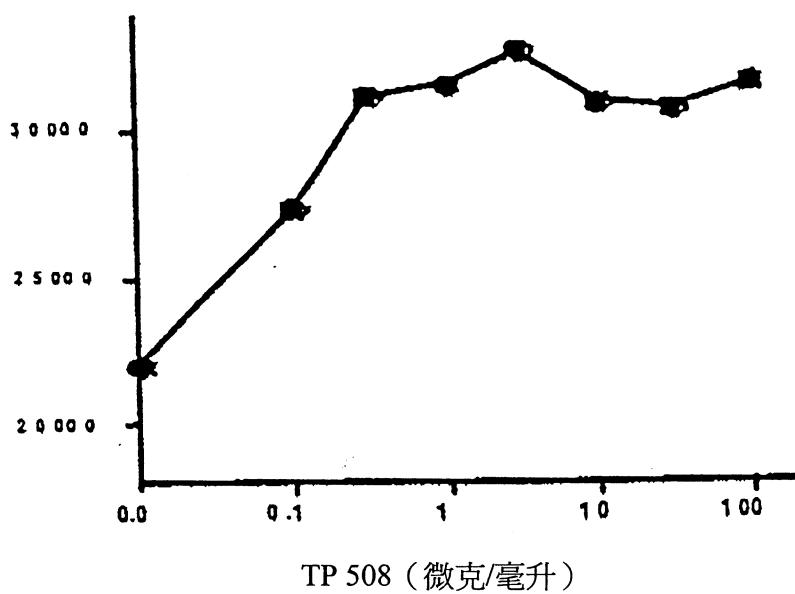
表中。所顯示的“差異”數值是有關於治療組與對應的對照組比較之變化百分比。以星號註記的數值是表示統計上有意義的。

技術	單一最差數值			平均損傷厚度			全部切片平均		
	治療組	對照組	差異	治療組	對照組	差異	治療組	對照組	差異
新血管內膜	.202	332	-39%*	.158	.245	-36%	.117	185	-37%*
中膜	.113	133	-15%	.123	.152	-19%	.116	140	-17%
新血管內膜+中膜/ 未受傷的中膜	4.56	7.73	-41%*	4.18	5.87	-29%*	3.49	5.22	-37%*

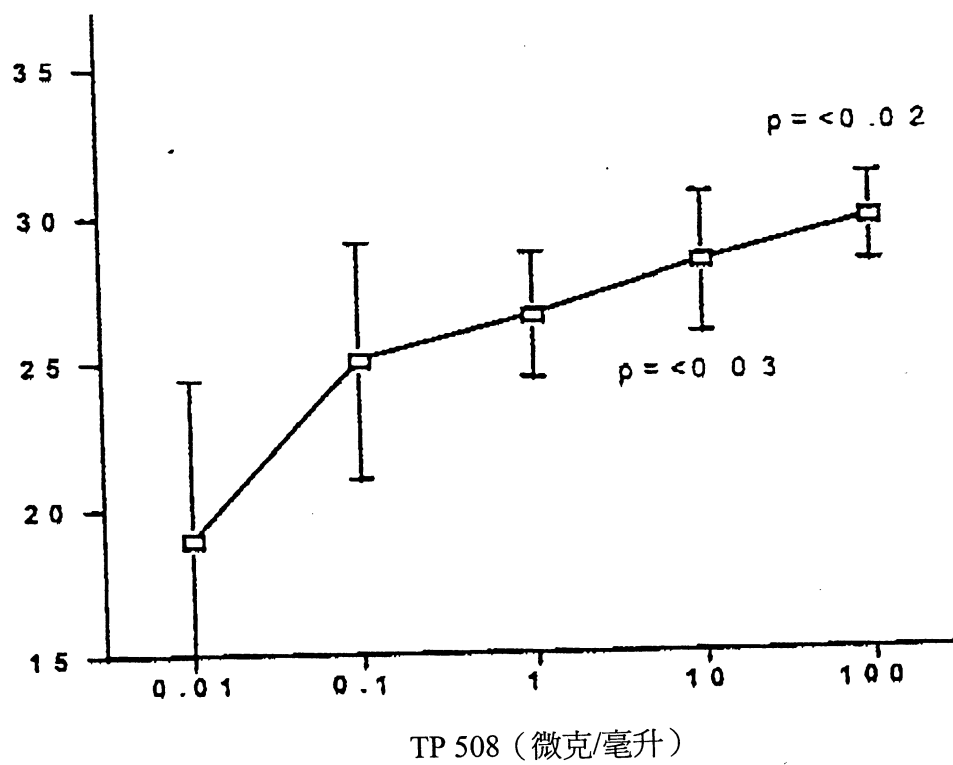
結論：

這些數據顯示，在高膽固醇血症的兔子模式中，TP-508 明顯地抑制再狹窄以及血管栓塞。這個結果是堅強的，在於它與所選擇用以定量結果的技術是獨立的。

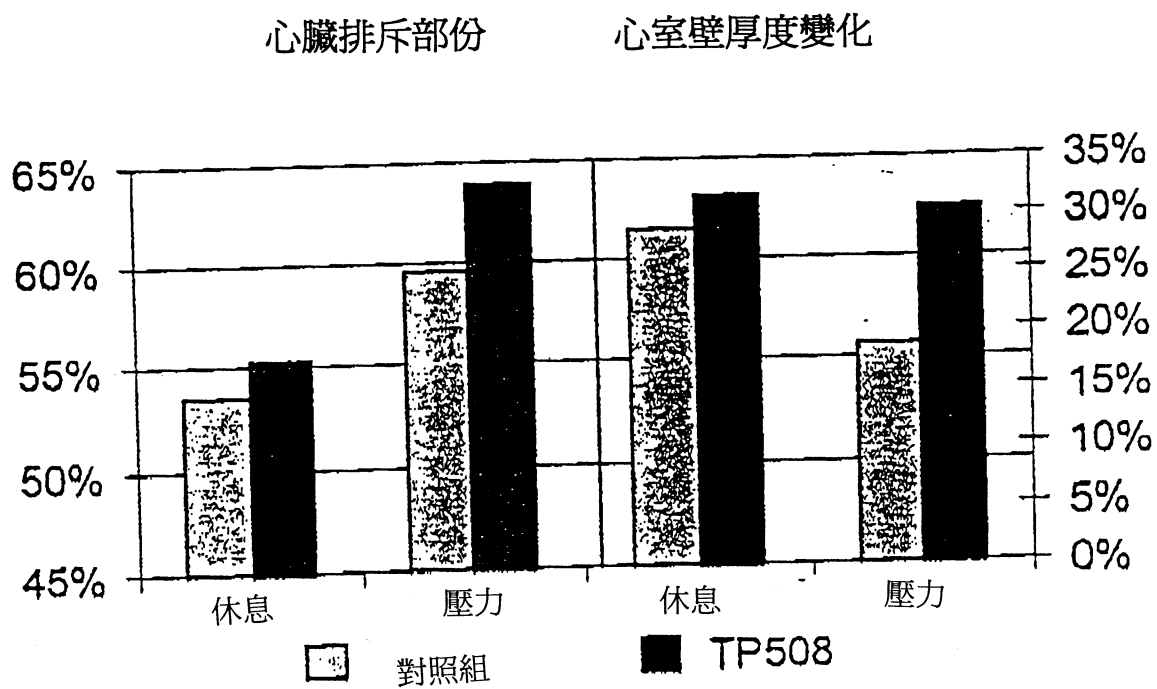
雖然本發明已以其較佳具體實施例而特定地顯示及說明，但熟悉於此技藝者應可了解，在不脫離本發明之範疇外，對本發明進行的各種形式及細節之更動，都是在本發明所附的申請專利範圍內。



第1圖



第2圖



第3圖

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

用於心臟組織修補的醫藥組成物

本發明是有關於促進心臟組織修補之方法，包括將一治療有效量之血管生成的凝血酶衍生的胜肽，給藥至心臟組織，及/或有關於抑制或減少血管栓塞或再狹窄之方法。本發明也有關於刺激再血管化之方法。在另一具體實施例中，本發明也有關於使用凝血酶衍生的胜肽，以製造用於本發明所說明的方法之藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要（發明之名稱：

)

Pharmaceutical composition for Cardiac Tissue Repair

The present invention relates to a method for promoting cardiac tissue repair comprising administering to the cardiac tissue a therapeutically effective amount of an angiogenic thrombin derivative peptide and/or inhibiting or reducing vascular occlusion or restenosis. The invention also relates to methods of stimulating revascularization. In yet another embodiment, the invention relates to the use of thrombin derivative peptides in the manufacture of a medicament for the methods described herein.

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種用於促進心臟組織修補之醫藥組成物，該組成物包含一治療有效量之血管生成性凝血酶的衍生胜肽，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
2. 一種用於促進心臟組織再血管化之醫藥組成物，該組成物包含一治療有效量之血管生成性凝血酶的衍生胜肽，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
3. 一種用於在病患中於氣球血管修復術後抑制再狹窄之醫藥組成物，該組成物包含一血管生成性凝血酶的衍生胜肽，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的組成物，其包括胜肽：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸

六、申請專利範圍

- 丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3），其中該胜肽於羧端經鹽胺化。
5. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的組成物，其中該胜肽係由丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）所組成。
 6. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的組成物，其係一種緩釋配方。
 7. 根據申請專利範圍第 4 項的組成物，其係一種緩釋配方。
 8. 根據申請專利範圍第 5 項的組成物，其係一種緩釋配方。
 9. 根據申請專利範圍第 6 項的組成物，其中該組成物含有包含血管生成性凝血酶的衍生胜肽之聚乳酸/甘醇酸微球體。
 10. 根據申請專利範圍第 7 項的組成物，其中該組成物含有包含血管生成性凝血酶的衍生胜肽之聚乳酸/甘醇酸微球體。
 11. 根據申請專利範圍第 8 項的組成物，其中該組成物含有包含血管生成性凝血酶的衍生胜肽之聚乳酸/甘醇酸微球體。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

六、申請專利範圍

12. 一種血管生成性凝血酶的衍生胜肽的用途，其係用於製備用於治療心臟組織的損傷之醫藥品，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
13. 一種血管生成性凝血酶的衍生胜肽的用途，其係用於製備用於在病患中於氣球血管修復術後抑制血管再狹窄之醫藥品，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
14. 一種血管生成性凝血酶的衍生胜肽的用途，其係用於製備用於促進心臟組織再血管化之醫藥品，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。
15. 根據申請專利範圍第 12 至 14 項中任一項的用途，其中該胜肽係由丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺

六、申請專利範圍

酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）所組成。

16. 根據申請專利範圍第 12 至 14 項中任一項的用途，其中該胜肽於羧端經醯胺化。

17. 一種經血管生成性凝血酶的衍生胜肽塗佈之移植片固定模，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。

18. 根據申請專利範圍第 17 項的移植片固定模，其中該胜肽係由丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）所組成。

19. 根據申請專利範圍第 17 或 18 項的移植片固定模，其中該胜肽於羧端經醯胺化。

20. 一種經血管生成性凝血酶的衍生胜肽塗佈之氣球血管修復術導管，其中該胜肽包括胺基酸序列：丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

線

六、申請專利範圍

-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）。

21. 根據申請專利範圍第 20 項的導管，其中該胜肽係由丙胺酸-甘胺酸-酪胺酸-離胺酸-脯胺酸-天門冬胺酸-麩胺酸-甘胺酸-離胺酸-精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-丙胺酸-半胱胺酸-麩胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸-絲胺酸-甘胺酸-甘胺酸-脯胺酸-苯丙胺酸-纈胺酸（序列辨識編號 3）所組成。

22. 根據申請專利範圍第 20 或 21 項的導管，其中該胜肽於羧端經醯胺化。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線