

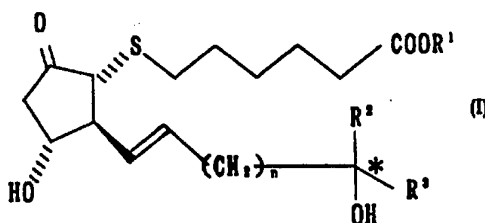


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/557		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/00150
		(43) 国際公開日 1995年1月5日 (05.01.95)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00949 (22) 国際出願日 1994年6月10日 (10. 06. 94)		(81) 指定国 AU, CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) 優先権データ 特願平5/147324 1993年6月18日 (18. 06. 93) JP		添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 関 二郎 (SEKI, Jiro) [JP/JP] 〒651 兵庫県神戸市中央区野崎通2丁目3-19 Hyogo, (JP) 加藤靖子 (KATO, Yasuko) [JP/JP] 〒663 兵庫県西宮市大屋町12-27 Hyogo, (JP) 西尾美恵 (NISHIO, Mie) [JP/JP] 〒672 兵庫県姫路市佃町19番地 Hyogo, (JP) 渡邊邦人 (WATANABE, Kunihiro) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平5-20-2-227 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外 (ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 静光虎ノ門ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)			

(54) Title : BLOOD VESSEL THICKENING INHIBITOR AND SMOOTH MUSCLE FIBER MIGRATION INHIBITOR EACH CONTAINING 7-THIAPROSTAGLANDIN E₁ COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物を活性成分として含有する血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤

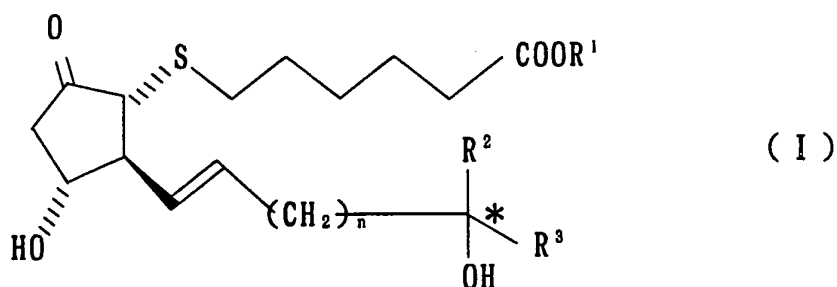


(57) Abstract

A blood vessel thickening inhibitor and a smooth muscle fiber migration inhibitor each containing as the active ingredient a 7-thiaprostaglandin E₁ compound represented by general formula (I) and useful for inhibiting blood vessel thickening caused mainly by the migration or proliferation of vascular smooth muscle fibers after angioplasty, arterial bypass operation, and so forth, wherein R¹ represents hydrogen, etc.; R² represents hydrogen, etc.; R³ represents linear or branched alkyl, etc.; n represents 0 or 1; and symbol * represents an asymmetric carbon atom.

(57) 要約

式：



(式中、 R^1 は水素原子など、 R^2 は水素原子など、 R^3 は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基などを示し、 n は 0 又は 1、 $*$ は不斉炭素原子を示す) で表わされる、各種血管形成術、動脈バイパス手術などの後に、主として血管平滑筋細胞の遊走や増殖によって起る血管の肥厚の抑制に有用な、7-チアプロスタグランジン E_1 類を活性成分として含有する血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

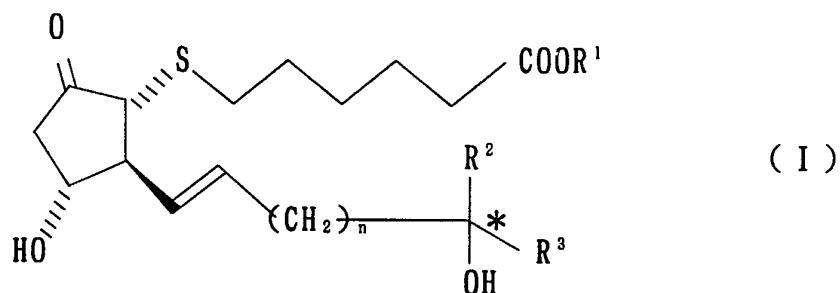
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
		KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明 細 書

7-チアプロスタグランジンE₁化合物を活性成分として含有する
血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤

技術分野

本発明は、7-チアプロスタグランジンE₁化合物、さらに詳しくは式(I)：



(式中、R¹ は水素原子、直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又は1当量のカチオンを表わし、R² は水素原子又はメチル基を表わし、R³ は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又はシクロアルキル基を表わし、nは0又は1を表わし、*は不斉炭素原子を示す)で表わされる7-チアプロスタグランジンE₁化合物を活性成分として含有する血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤に関するものである。

背景技術

式(I)で表わされる7-チアプロスタグランジンE₁化合物はそれ自体公知の化合物であり、血小板凝集阻害作用、降圧作用、血管拡張作用による抗血栓、抗狭心症、抗心筋梗塞、抗動脈硬化、悪性腫瘍転移防止作用を示すことが知られている(特開昭58-110562号公報)。また、この化合物が抗糖尿病作用、殊に糖尿病性神経症に有用であることも知られている(米国特許第4937265号)。

一方、血管形成術、動脈バイパス術、器官の移植術等の後に、血管平滑筋細胞の遊走や増殖等の原因によりしばしば血管が肥厚し、閉塞することが知られている。かかる現象を予防、治療する薬剤について種々研究されているが、現在これに有効な薬剤は未だ知られていない。

発明の開示

従って、本発明は前述の血管肥厚の予防及び治療に有効な血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤を提供することを目的とする。

本発明に従えば、前記式（I）で示される少なくとも一種の7-チアプロスタグランジンE₁化合物を活性成分として含有する血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明者等は、血管肥厚の予防、治療に有効な薬剤の出現が望まれている状況下で鋭意研究の結果、上記式（I）で示される化合物が、血管肥厚を抑制するという新知見を得、さらに研究を進めて、本発明を完成した。

本発明の血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤は、人および動物の各種手術後にしばしば起る血管平滑筋細胞の遊走や増殖等の原因による血管の肥厚、閉塞を抑制するための血管肥厚の予防、治療剤として使用することができる。

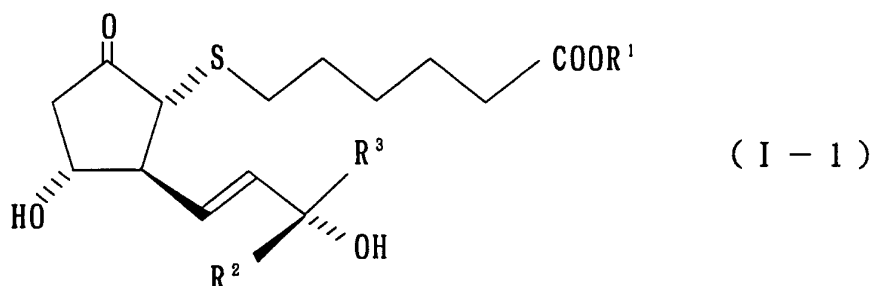
前記式（I）において、R¹で表わされる直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等のC₁～C₁₀アルキル基を挙げることができる。

1 当量のカチオンとしては、例えば、 Na^+ ， K^+ などのアルカリ金属カチオン； $1/2 \text{Ca}^{2+}$ ， $1/2 \text{Mg}^{2+}$ ， $1/3 \text{Al}^{3+}$ などの 2 価もしくは 3 価の金属カチオン、特にアルカリ土類金属カチオン、周期律表の 3 B 族金属カチオン；アンモニウムイオン、テトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンなどが挙げられる。なお、 R^1 としては水素原子またはメチル基が特に好ましい。

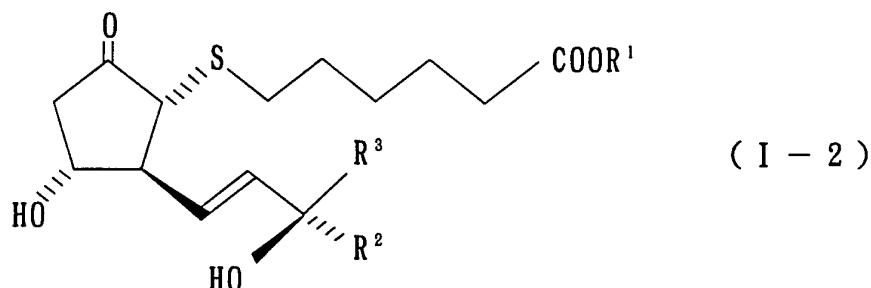
式 (I) において R^2 は水素原子またはメチル基を表わすが、 n が 0 の場合は水素原子が、 n が 1 の場合はメチル基が特に好ましい。

式 (I) において R^3 で表わされる直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基としては、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、オクチル、 n -デシル、1-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、1, 1-ジメチルペンチル、2-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2, 5-ジメチルヘキシル基等、好ましくは n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、(R)-もしくは (S)-もしくは (RS)-2-メチルヘキシル基等の炭素原子等 1~10 のアルキル基が挙げられ、特に 2-メチルヘキシル基が好ましいものとして挙げられる。シクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル基が挙げられ、なかでもシクロペンチル、シクロヘキシル基が好ましい。

式 (I) において n が 0 の場合は式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記定義の通りである) で表わされる 15 位が天然型立体配置と同様の S 配置を有する 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物と、式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記定義の通りである) で表わされる 15 位が非天然型立体配置を有する 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物のいずれか一方またはそれらの任意の割合の混合物を表わす。 R^2 が水素原子のときは上記式 (I-1) で表わされる天然型立体配置を有する 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物が特に好ましい。 n が 1 の場合も 16 位の R 配置、S 配置およびそれらの任意割合の混合物を含む。

なお、本発明の血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤は、上記の二種類の立体異性体のいずれか一方のみを含有していてもよく、あるいはそれらの任意の割合の混合物を含有していてもよい。

本発明の血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤に含有される 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物の好ましい具体例を挙げれば次のとおりである。

- (1) 7-チアプロスタグランジン E₁
- (2) 16-メチル-7-チアプロスタグランジン E₁
- (3) 20-メチル-7-チアプロスタグランジン E₁
- (4) 17, 20-ジメチル-7-チアプロスタグランジン E₁
- (5) (4) の (17R) 体
- (6) (4) の (17S) 体

- (7) 15-メチル-7-チアプロスタグランジンE,
- (8) 16, 16-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE,
- (9) 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロペンチル-7-チアプロスタグランジンE,
- (10) 16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-7-チアプロスタグランジンE,
- (11) 15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-7-チアプロスタグランジンE,
- (12) (11) の (16R) 体
- (13) (11) の (16S) 体
- (14) (1) ~ (13) のメチルエステル類
- (15) (1) ~ (13) のエチルエステル類
- (16) (1) ~ (13) のtert-ブチルエステル類
- (17) (1) ~ (13) のナトリウム塩類
- (18) (1) ~ (13) のカリウム塩類
- (19) (1) ~ (13) のマグネシウム塩類
- (20) (1) ~ (13) のアンモニウム塩類

7-チアプロスタグランジンE。化合物(1)は公知の方法により製造され、その製造方法は、例えば、米国特許第4466980号、同第5159102号及び特開昭58-110562号、あるいは田中ら、「ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」、33巻、2359 (1985) に詳細に記載されている。

本発明の血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤は、例えば、経皮的冠状動脈形成術などの各種血管形成術、動脈バイパス手術、器官(臓器)の移植術等の後に、主として血管平滑筋細胞の遊走や増殖によって起る血管の肥厚、閉塞抑制剤として、あるいはこれら

の予防、治療剤として有用である。このような肥厚は、例えば経皮的冠状動脈形成術後には再狭窄の原因になることが知られている。更に血管平滑筋細胞の遊走を阻害することから、これらの肥厚、閉塞、さらには動脈硬化の予防、治療剤として有用である。

7-チアプロスタグランジンE₁化合物(I)は、上記目的のために、経口的にあるいは直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口的に投与され得るが、好適には経口投与または静脈内投与によるのがよい。

経口投与のためには、固形製剤あるいは液体製剤とすることができる。固形製剤としては、例えば錠剤、丸剤、散剤あるいは顆粒剤がある。このような固形製剤においては活性物質が薬学的に許容し得る担体、例えば重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、バレイショデンプン、ショ糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロースなどと混合される。製剤操作は常法に従って行なわれるが、上記担体以外の製剤化のための添加剤、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を含有していてもよい。

例えば上記のような固形製剤に、例えばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、メタクリル酸メチル共重合体のような腸溶性物質の有機溶媒あるいは水溶液を噴霧して腸溶性被覆を施して腸溶性製剤とすることもできる。散剤、顆粒剤などの固形製剤は腸溶性カプセルで包むこともできる。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤あるいはエリキシル剤を含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的に許容し得る担体、例えば水あるいは流動パラフィンを含む。ココナッツ油、分画ココナッツ油、大豆油、トウモロ

コシ油等の油性基剤を担体として用いることもできる。

薬学的に許容し得る担体には、その他必要に応じて通常用いられる補助剤、芳香剤、安定化剤、あるいは防腐剤を含む。

また、液体製剤はゼラチンのような吸収される物質で作られたカプセルに入れて投与してもよい。

直腸内投与のための固体製剤としては、活性物質を含み、それ自体公知の方法により製造される坐剤が含まれる。

非経口投与の製剤は、無菌の水性あるいは非水性液剤、懸濁剤または乳濁剤として与えられる。非水性の溶液または懸濁剤は、例えばプロピルグリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのような注射し得る有機エステルを薬学的に許容し得る担体とする。このような製剤はまた防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤のような補助剤を含むことができる。これらの溶液剤、懸濁剤および乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合あるいは紫外線照射等の処理を適宜行なうことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤などが挙げられる。これらは通常の方法によって製造される。

なお、本発明の7-チアプロスタグランジンE₁化合物(I)は、 α 、 β もしくは γ -サイクロデキストリンあるいはメチル化サイクロデキストリン等と包接化合物を形成せしめて用いることもできる。

本発明の7-チアプロスタグランジンE₁化合物を血管肥厚抑制剤として用いる場合、患者の症状の程度、年齢、性別、体重、投与経路等により異なるが、通常成人1日あたり1 μ g ~ 1 mg程度投与することができる。かかる投与量は1日に1回ないし数回、例えば

2～6回に分けて投与することもできる。

実施例

以下、実施例によって本発明を更に具体的に説明するが、本発明をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

実施例1：バルーンカテーテルによるラット頸動脈内皮傷害後の内 膜肥厚に対する抑制作用

試験化合物：(17R)-17, 20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁メチルエステル

試験方法：

クロウズらの方法(Lab. Invest, 49巻 208頁、1983年)に従って以下の方法で行なった。体重 400～500 gのSD系雄性ラットを用いた。ラットをペントバルビタールナトリウムにて麻酔下に頸部を切開し、左外頸動脈よりバルーンカテーテル(フォガティー、2F)を総頸動脈の起始部にまで挿入した。軽く抵抗が生じる程度に生食にてバルーンを拡張させた後、その状態のままカテーテルを外頸動脈まで引くことにより内膜に傷害を与えた。この操作を3回くりかえした後、カテーテルを抜き去り外頸動脈を結紮した。14日後、ペントバルビタール麻酔下に開胸し、左心室よりヘパリン含有生理食塩水(20unit/ml)を灌流した後、左総頸動脈を摘出し中性ホルマリン液にて固定した。固定した頸動脈をオルセイン染色した後、顕微鏡写真を撮影し、中膜(Media)及び内膜肥厚部(Intima)の面積を画像解析装置(LUZEX2D)で測定した。

被験薬物はラットの背中に埋めこんだミニオスモテックポンプを用いて手術の2日前より皮下投与を開始し、手術後14日目まで $1.0 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{hr}$ または $3.2 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{hr}$ の割合で連続して連日投与した。

薬物の内膜肥厚抑制活性は以下の式により求めた。

$$\text{内膜肥厚抑制率 (\%)} = (1 - T / C) \times 100$$

(但し、式中 T は薬物投与群の、C は対照群 (溶媒投与群) のラットより得られた内膜肥厚部の面積と中膜部の面積との比 [Intima / Media] を示す。)

試験結果を表 1 に示す。

表 1

薬 剤	投与量	例数	Intima (μm^2)	Media (μm^2)	Intima / Media	抑制率 (%)
対 照		7	0.128 ± 0.015	0.131 ± 0.003	0.969 ± 0.104	
試 験 化合物	1.0 μg / rat / hr	5	0.118 ± 0.010	0.140 ± 0.010	0.842 ± 0.016	13.1
対 照		7	0.161 ± 0.015	0.176 ± 0.010	0.918 ± 0.060	
試 験 化合物	3.2 μg / rat / hr	8	0.093 $\pm 0.013^{**}$	0.158 ± 0.008	0.630 $\pm 0.100^*$	31.4

(平均 $\pm$ 標準誤差)

* : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$ (対照との比較、Student の t-test)

上記表 1 の試験結果から明らかなように、試験化合物は血管の内膜の肥厚を抑制する。

実施例 2 : In vitro ラット血管平滑筋細胞遊走抑制作用

試験化合物 : 実施例 1 と同じ

試験方法 :

ロスの方法 (J. Cell Biol. 50 : 172-186, 1971) に準じてラット胸部大動脈中膜組織を摂取し、10% ウシ胎児血清を添加したダルベッ

コ モデファイド イーグル メディウム (DMEM) にて CO₂ インキュベーター内 (95% air - 5% CO₂、37°C、湿度 100%) で培養し、4 代継代した細胞を実験に供した。ラット血管平滑筋細胞 (SMC) は 0.008% トリプシン - 0.01% EDTA 液にて遊離し、0.1% ウシ血清アルブミンを含む DMEM に浮遊させて用いた。細胞の遊走はニューロプローブ (Neuro Probe) 社の 24-well blind well chamber を用いて行なった。下室に細胞遊走因子 (血小板由来増殖因子、PDGF 20 ng/ml) 及び薬剤の混和液 100 μ l を入れ、コーニング (Corning) 社の Nuclepore filter (pore size、8 μ m) で覆った。上室には薬剤を含む 5 $\times$ 10⁵ cells/ml の SMC を浮遊させた培養液 100 μ l を入れ、CO₂ インキュベーター内に 4 時間静置した。インキュベート終了後、フィルターごと SMC を固定し、その後プロピジウム染色して、下室側の細胞をレーザー顕微鏡にて 1 視野 0.48mm² で 4 視野計測した平均を細胞遊走数とした。

細胞遊走抑制率 (%) は以下の式にて求めた。

$$\text{細胞遊走抑制率 (\%)} = 100 - [T / C \times 100]$$

(式中、C および T はそれぞれ、細胞遊走因子無添加時の遊走細胞数を減じた細胞遊走因子添加時の細胞遊走数および細胞遊走因子及び薬剤添加時の細胞遊走数である。)

試験結果を表 2 に示す。

表 2

薬 剤	濃 度 (M)	例 数	遊走細胞数 (cells/0.48mm ²)	抑制率 (%)
対 照	—	3	176±19 (C)	
試 験 化 合 物	10 ⁻⁹	3	117±19** (T)	33.5
試 験 化 合 物	10 ⁻⁸	3	107±15** (T)	39.2

(平均±標準誤差)

: P < 0.01 [対照との比較、Dunnettのt-test]

表2の試験結果から明らかなように、試験化合物は血管平滑筋細胞の遊走を抑制し、その結果として血管内膜の肥厚を抑制すると考えられる。

実施例3 : In vitro正常ヒト大動脈由来血管平滑筋細胞の遊走抑制作用

試験化合物 : 実施例1と同じ

試験方法 :

被験化合物の細胞遊走阻害活性を調べる目的で、ヒト血小板由来成長因子(PDGF)によって引き起こされる細胞遊走の測定を、正常ヒト大動脈由来血管平滑筋細胞を遊走細胞として用い、MacCarthyらの方法(J. Cell. Biol. 97, 772-777(1983))に準じて以下の様に行なった。すなわちトランスウェルチャンバー(Costar社;登録商標)を使用して、阻害活性を測定した。このチャンバーは、孔径8 μmのメンブレンフィルター(PVP-フリーポリカルボネートフィルター、Nucleopore社;登録商標)を境に上、下2層に区画されており、フィルターは、その下部表面を5 μgのラット テイル コラーゲン、タイプ1(Becton Dickinson社)で表面加工した。チャンバー上層

(100 μ l) には、細胞を 1.5×10^6 /ml (DMEM (Flow Laboratories 社製) + 0.1% BSA (ナカライテスク社製) で懸濁したものを入れ、下層(600 μ l) には、同液で、ヒトPDGF (Becton Dickinson社製) を最終濃度10ng/mlになるように希釈したものを入れた。この時、被験化合物を上、下層共に各種濃度添加した。37℃で5% CO₂下に6時間放置し、その後、フィルターを除去し、99.7%メタノールで固定化し、ヘマトキシリン及びエオジンで染色した。フィルター上部表面に接着した細胞を綿棒で除去し、下部表面に移動した細胞数を、高出力顕微鏡下において ($\times 200$, $\times 400$)細胞核を計数して決定した。通常、フィルター1枚あたり、5ヶ所の視野を計測した。細胞遊走は、5視野の平均細胞数 $\pm$ 標準偏差で示した。有意差検定は、Student's two-tailed t testで行なった。試験結果を表3に示す。

表 3

薬 剤	濃 度 (M)	遊走細胞数	抑制率 (%)
対 照	—	86.4 $\pm$ 20.1	—
プロスタグ ランジン E ₁	10 ⁻⁹	91.0 $\pm$ 9.8	有意差なし
	10 ⁻⁸	82.4 $\pm$ 6.9	〃
	10 ⁻⁷	82.6 $\pm$ 17.8	〃
試験化合物	10 ⁻⁹	67.2 $\pm$ 15.7*	22.2%
	10 ⁻⁸	51.0 $\pm$ 9.5**	41.0%
	10 ⁻⁷	19.0 $\pm$ 11.8**	78.0%

* P < 0.02 ** P < 0.001

試験結果から明らかなように試験化合物はプロスタグランジン E₁ に比較して格別な作用を有していることが明らかとなった。

実施例 4 : 急性毒性試験

試験化合物 : (17R) - 17, 20-ジメチル-7-チアプロスタグランジン E₁ メチルエステル

試験方法：

上記試験化合物の急性毒性試験をSDラット（6週齢、SPE、雄性）を用いて行った（p.o.）ところ、以下の表4に示す結果を得た。

表 4

投与量 (mg/kg/p.o.)	死亡例
20	0 / 2
100	1 / 2
200	2 / 2

この試験結果から、この試験化合物のLD₅₀はほぼ 100mg/kgと判定され、急性毒性の問題がないことが明らかになった。

実施例 5

1錠が次の組成よりなる錠剤を製造した。

活性成分	200 μ g
乳糖	180mg
バレイショデンプン	50mg
ポリビニルピロリドン	10mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

活性成分、乳糖およびバレイショデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20mmメッシュのフルイを通し、45℃にて乾燥させ、かつ再び15mmのメッシュのフルイを通した。こうして得た顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和し、錠剤に圧縮した。

活性成分として、代表的に、(17R)-17, 20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁メチルエステルを用いた。

実施例 6

1 カプセルが次の組成を含有する硬質ゼラチンカプセルを製造した。

活性成分	100 μ g
微晶セルロース	195mg
無定形珪酸	5mg

細かく粉末化した形の活性成分、微晶セルロースおよび未プレス
の無定形珪酸を十分に混合し、硬質ゼラチンカプセルに詰めた。

活性成分として、代表的に実施例 5 と同じ化合物を用いた。

実施例 7

実施例 5 と同じ化合物を、分画ココナッツ油に溶解した。また下
記処方による剤皮成分に加温溶解し、1 カプセル中に活性成分を 100
 μ g 含有するように軟カプセル製造機を用いて、常法により軟カプ
セル剤を製造した。

剤皮処方

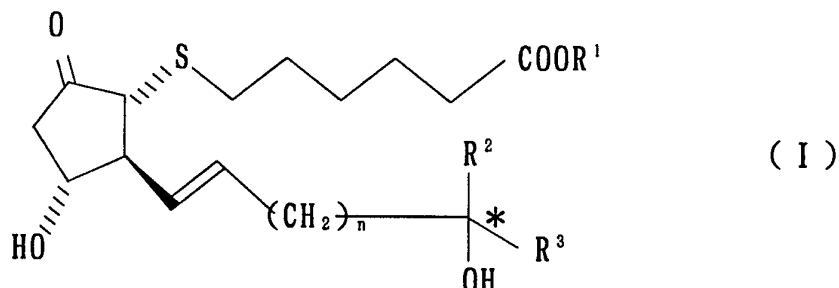
ゼラチン	10重量部
グリセリン	5 "
ソルビン酸	0.08 "
精製水	14 "

産業上の利用可能性

本発明に係る 7-チアプロスタグランジン E₁ 化合物を活性成分
として含む血管肥厚抑制剤及び平滑筋細胞遊走抑制剤は、前述の如
く、人および動物の各種手術後にしばしば起る血管平滑筋細胞の遊
走の抑制剤として、またそのような遊走や増殖等の原因による血管
の肥厚、閉塞を抑制するための血管肥厚の予防、治療剤として使用
することができる。

請 求 の 範 囲

1. 式:



(式中、 R^1 は水素原子、直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又は1当量のカチオンを表わし、 R^2 は水素原子又はメチル基を表わし、 R^3 は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又はシクロアルキル基を表わし、 n は0又は1を表わし、*は不斉炭素原子を示す)で表わされる少なくとも一種の7-チアプロスタグランジンE₁化合物を活性成分として含有する血管肥厚抑制剤。

2. 上記 R^1 が水素原子又はメチル基である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

3. 上記 R^2 が水素原子である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

4. 上記 R^3 が直鎖もしくは分岐鎖の炭素原子数1~10のアルキル基である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

5. 上記 R^3 が2-メチルヘキシル基である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

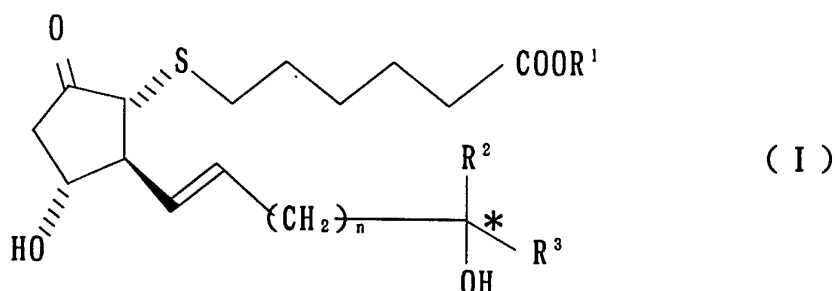
6. 上記 n が0である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

7. 上記*で表わされる不斉炭素原子の絶対配置がS配置である請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

8. 上記7-チアプロスタグランジンE₁化合物が(17R)-17,20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁メチルエステルで

ある請求の範囲第1項記載の血管肥厚抑制剤。

9. 式：



(式中、 R^1 は水素原子、直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又は1当量のカチオンを表わし、 R^2 は水素原子又はメチル基を表わし、 R^3 は直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基又はシクロアルキル基を表わし、 n は0又は1を表わし、*は不斉炭素原子を示す)で表わされる少なくとも一種の7-チアプロスタグランジンE₁化合物を活性成分として含有する平滑筋細胞遊走抑制剤。

10. 上記 R^1 が水素原子又はメチル基である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

11. 上記 R^2 が水素原子である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

12. 上記 R^3 が直鎖もしくは分岐鎖の炭素原子数1～10のアルキル基である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

13. 上記 R^3 が2-メチルヘキシル基である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

14. 上記 n が0である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

15. 上記*で表わされる不斉炭素原子の絶対配置がS配置である請求の範囲第9項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

16. 上記7-チアプロスタグランジンE₁化合物が(17R)-17,20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁メチルエステルで

ある請求の範囲第 9 項記載の平滑筋細胞遊走抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K31/557

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 58-110562 (Teijin Ltd.), July 1, 1983 (01. 07. 83), Claim, (Family: none)	1-16
A	JP, A, 61-72747 (Teijin Ltd.), April 14, 1986 (14. 04. 86), Claim & EP, A, 173754 & WO, A, 8503936	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 12, 1994 (12. 08. 94)

Date of mailing of the international search report

September 6, 1994 (06. 09. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/557

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/557

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 58-110562 (帝人株式会社), 1. 7月. 1983 (01. 07. 83), クレーム (ファミリーなし)	1-16
A	JP, A, 61-72747 (帝人株式会社), 14. 4月. 1986 (14. 04. 86), クレーム &EP, A, 173754 & WO, A, 8503936	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 08. 94

国際調査報告の発送日

06.09.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐 伯 と も 子

4 C 7 2 5 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3452