

發明專利說明書

200300811

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92103438

※IPC分類：

A61K31/645※申請日期：92年02月19日A61P1/00

壹、發明名稱：

(中文)阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物(英文)トリプターゼ阻害用医薬組成物

貳、發明人(共3人)

發明人 1

姓 名：(中文)太石了三(英文)太石了三住居所地址：(中文)日本國福岡縣福岡市早良區百道浜三ー四ー
八ー五〇三

(英文)

參、申請人(共1人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文)鳥居藥品股份有限公司(英文)鳥居藥品株式会社住居所地址：(中文)日本國東京都中央區日本橋本町三丁目四番
一號

(或營業所) (英文)

國 籍：(中文)日本(英文)JAPAN代 表 人：(中文)1.鈴木達郎

(英文)

說明書發明人續頁

發明人 2

姓 名：(中文) 伊藤善規

(英文) 伊藤善規

住居所地址：(中文) 日本國福岡縣福岡市博多區吉塚一丁目一〇
—五—二〇三號

(英文)

發明人 3

姓 名：(中文) 千堂年昭

(英文) 千堂年昭

住居所地址：(中文) 日本國福岡縣福岡市南區南大橋二—二〇—
一七

(英文)

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.日本 ; 2002/02/22 ; 2002-046613

(1)

玖、發明說明**【發明所屬之技術領域】**

本發明係關於含有以 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脲基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類為有效成份之阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物。另外，本發明係關於以具有阻斷類胰蛋白酶作用之化合物或其藥學上所容許之鹽類為有效成份之抑制蛋白質分解酵素活性化型受體 - 2 (proteinase-activated receptor-2) 用醫藥組成物。

【先前技術】

類胰蛋白酶係由巨細胞 (mast cell) 所發現之絲氨酸蛋白質分解酵素系統 (serine proteinase family) 之四聚體 (Tetramer) 要素，1984 年由人肺中離析精製。類胰蛋白酶經巨細胞活性化後，與預先合成之組織胺、凝乳蛋白酶 (CHYMASE) 及醣蛋白 (proteoglycan) 等介質一起放出細胞外間隙 (extracellular space) (Schwartz Lewis Seldin, 1981; Caughey Lazarus, 1988)。關於人類類胰蛋白酶，就血漿中或細胞外間隙中，具有充份的催化劑活性之觀點而言，於絲氨酸蛋白質分解酵素中亦具有特一性的 (Schwartz Bradford, 1986; Goldstein Leong, 1992)。亦有報告指出細胞層 (cell-level) 中，關於第一型過敏反應之巨細胞中，存在於皮膚深層之結合纖型巨細胞，具有胰蛋白酶、凝乳蛋白酶及蛋白質水解酵素 (Carboxypeptidase)，而肺上皮組織內之粘膜型巨細胞中存在胰蛋白酶，不存

(2)

在凝乳蛋白酵素。

類胰蛋白酶如同其他的胰蛋白酶 (trypsin) 係調節絲氨酸蛋白質分解酵素活性之天然抗蛋白質分解酵素，不會因如粘液蛋白質分解酵素阻斷劑 (= anti-leucoproteinase 或 HUSI - I) 、抗凝血酵素 III (antithrombin) 、 α 1 - 蛋白質分解酵素阻斷劑、 α 2 - 巨型球蛋白 (α 2 - macroglobulin) 、或 C1 - 酯每阻斷劑而阻斷 (AlterKramps, 1990; Smith Hougland, 1984; Schwartz Bradforld, 1986, Harvima Schechter, 1988; Cromlish Seidah, 1987) 。

關於類胰蛋白酶與各種疾病之關係，如下所述之患者，其類胰蛋白酶濃度較通常增加之報告：

具有巨細胞症之患者，及全身過敏性反應後之患者 (Schwartz Metcalfe, 1987, Schwartz Yunginger, 1989) ；

具有阿斯匹靈過敏性氣喘之患者，受阿斯匹靈攻擊後，全身反應最嚴重時之患者 (尤其是其血漿中) (Bosso Schwartz, 1991) ，

具有氣喘之患者 (Broide Gleich, 1991; Bousquet Chanez, 1991, WenzelFowler, 1988) ，

具有間質性肺病 (interstitial lung disease) 之患者 (Walls Bennett, 1991) ，

具有間質性膀胱炎之患者 (Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR., 2001)

具有過敏性腸症候群患者 (Pang X, Boucher W,

(3)

Triadafilopoulos G, Sant GR, Theoharides TC, 1996) ;

具有過敏性患者之抗原攻擊感染後之患者（尤其是其支氣管肺泡洗淨液中）（Castells, 1988; Butrus, 1990）,

具有異位性皮膚炎及過敏性皮膚之患者（尤其是皮膚抗原攻擊 antigen challenge 後之皮膚水泡液中）（Shalit Schwartz, 1990, Atkins Schw-artz, 1990）;

具有季節性過敏性鼻炎之患者（尤其是局部抗原攻擊後之鼻洗淨液中）（Juliusson Holmberg, 1991）;

具有齒肉炎及牙周病之患者（尤其是齒肉滲出液中）（Cox Eley, 1989, J Period Res; Eley Cox, 1992, J Dent）

具有乾癬的患者（尤其是其病變皮膚中）（Harvima Narkkarinen, 1989）。

另外，類胰蛋白酶與巨細胞相關疾病之病因有直接關係，亦可由試管內（in vitro）試驗上確認，由此可知，類胰蛋白酶增大氣管平滑肌之收縮性（Sekizawa, 1989），使血管作用性腸胜肽不活性化，而破壞該支氣管之擴張作用（Tam Caughey, 1990; TamFranconi, 1990; Franconi, 1989）。由此提出，類胰蛋白酶係氣喘之病原性介質。另外，亦有報告揭示，類胰蛋白酶顯示其為纖維芽細胞之強力分裂促進劑，與氣喘或間質性肺病的肺纖維病有關（Ruoss Hartmann, 1991; Hartmann Ruoss, 1992）。類胰蛋白酶使原基質溶解酵素（prostromelysin）（= MMP-3，基質金屬蛋白酶）活性化，接著原基質溶解酵素使膠原

(4)

酵素活性化，而開始破壞軟骨或牙周結合組織，因此認為類胰蛋白酶分別與關節炎或牙周病之病因亦有關係（Gruber Marchese, 1989, Gruber Schwartz, 1990, Cox Eley, 1989, J Period Res, Eley Cox, 1992, J Dent）。另外，亦知類胰蛋白酶使高分子量激酶原（high molecular weight kininogen, HMWK）之凝固劑原（凝固劑先驅物）功能不活性化（Maier Spragg, 1983），分裂纖維蛋白原（Schwartz Bradforld Littman, 1985）而促進血液凝固障礙。

亦有報告揭示，雖然類胰蛋白酶為胰蛋白酶（trypsin）般之蛋白質分解酵素之阻斷劑，例如二異丙基氟磷酸（diisopropyl fluorophosphate(DFP)）、苯基甲基磺醯氟及對甲苯磺醯基－左旋－離胺酸氫甲基甲酮所阻斷（SmithHougland, 1984, Harvima Schechter, 1988），這些化合物係毒性亦高，安定性亦差，於生體內用途並不適當，甚至試管內試驗用亦不適當。另外，已知具有阻斷類胰蛋白酶作用之胜肽－精氨酸醛之亮肽素及抗木瓜酵素（Cromlish Seidah, 1987），（Caughey, 1993）亦對於類胰蛋白酶之阻斷效果弱，有效性受限。

特表平 9-500532 號公報中記載，多肽之精製人類類胰蛋白酶阻斷劑分子及蒜萃取物所得之類胰蛋白酶阻斷劑。

類胰蛋白酶與各種疾病的關係，係如上所述，另外，亦已知如下所述事項。例如，腎間質纖維化係與巨細胞有

(5)

關，其主要蛋白質分解酵素之類胰蛋白酶係與纖維芽細胞增殖或細胞外基質合成促進有關之報告（J Am Soc Nephrol 12:1668-1676, 2001）。

關於花粉症，如下述之報告。首先，空氣中的花粉（抗原）附著於鼻子或眼睛粘膜，侵入體內時，生物體將抗原視為異物而製作 IgE 抗體。尤其是花粉症者，過度製作此 IgE 抗體。IgE 抗體首先附著於細胞表面。此時，若更有抗原侵入時，與抗體結合而產生「抗原抗體反應」，細胞內釋放出組織胺、肝素及類胰蛋白酶等之化學傳達物質。這些化學傳達物質具有刺激感覺神經末端、引起粘膜水腫以及使粘液嚴重分泌之作用。因此，使鼻水過度流出，眼睛發癢及引起鼻塞。

關於炎症或 X 光造影劑所引起之副作用與類胰蛋白酶之關係，如下述之報告。關於炎症細胞，係對於巨細胞、嗜鹼性球、嗜伊紅球及氣道上皮細胞之活性化機序進行多角度的檢討。首先，X 光造影劑副作用之發病機制係高滲透壓性 X 光造影劑引起人體嗜鹼性球游離出組織胺，進而，顯示此游離率與免疫學上刺激係有意義的相關。因為非常清楚過敏患者之免疫學上組織胺游離能呈亢進狀態，尤其是過敏患者發生 X 光造影劑副作用之頻率高的理由，暗示可能起因於如此現象。另外，對於代表性 X 光造影劑之 ioxaglic acid，進行 IgE 抗體檢出的結果，約 30 % 之顯示副作用之患者，可檢出 IgE 抗體。然而，其量係非常少的，所以關於此特一性 IgE 抗體之意義，現在正檢

(6)

討中。X 光造影劑引起休克症狀之患者血清中，因為類胰蛋白酶濃度增加，所以副作用激烈時，可確認由巨細胞游離出介質（mediator）。其次，阿斯匹靈氣喘之發病機制，對於如此患者進行阿斯匹靈飽和試驗，經時地採取尿液，測定各種介質之代謝產物，認為白三烯類（leukotriene）E₄、11b-PGF_{2a} 及甲基組胺有意義地增加。該結果顯示，阿斯匹靈氣喘患者由於阿斯匹靈至少引起由巨細胞游離出介質，並且對於阿斯匹靈氣喘的治療亦有所貢獻。

依據上述事實，認為阻斷類胰蛋白酶藥劑作為對於全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、過敏性皮膚病、異位性皮膚病、皮膚水泡症狀、齒肉炎、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑之副作用及花粉症等之起因於類胰蛋白酶之各種疾病之治療劑係有效的。

另一方面，最近，顯示類胰蛋白酶對於 proteinase-activated receptor-2（PAR-2）具有特一性刺激作用。因此，以下係敘述蛋白質分解酵素活性化型受體（PAR；proteinase-activated receptor），尤其是 PAR-2。

蛋白質分解酵素活性化型受體（PAR）為 G 蛋白偶合受體（G-protein coupled receptor，GPCR）之一種。激動蛋白質分解酵素（agonist proteinase）切斷受體分子之 N 端細胞外肽鏈，於特定部位切斷，將露出之受體活性化序列鍵結受體分子之其他部位而活性化。於 1991 年時，

(7)

將作為人體血小板之凝血酵素受體之 PAR-1 複製，明白其特別的活性化機制。之後，至今已有 PAR-2、PAR-3 及 PAR-4 被複製。4 種 PAR 中，PAR-1、PAR-3 及 PAR-4 為凝血酵素受體，相對於此，PAR-2 無法被活性化，胰蛋白酶及類胰蛋白酶等幾個蛋白質分解酵素係確認為內因性激動候補酵素。

PAR-1 係於活性化人體血小板時，扮演重要的角色，廣泛地分佈於其他神經系統、消化器系統、呼吸器系統及血管系統，與各種功能之控制有關。另外，PAR-2 與 PAR-1 同樣地，廣泛地分佈於生物體內，與 PAR-1 修飾各種相異之機能。

另外，依據「日本藥理學雜誌」（岡山大・醫・藥理西堀正洋），有如下述之報告。與血小板同樣重要之 PARs 發生細胞係血管內皮細胞及血管平滑肌。PAR-1 或 PAR-2 刺激會引起內皮（NO）依賴性之血管擴張反應。於血管內皮細胞中所發生 PAR-2 係使脂多糖（LPS）、白介素 1β （IL- 1β ）及腫瘤壞死因子（TNF- α ）明顯地增加（J Biol Chem 271, 14910-14915, 1996），暗示 PAR-2 與 septicshock 有關（Circulation 99, 2590-2597, 1999）。血管內皮及嗜中性球之 PAR-1 刺激使兩細胞之選擇素（selectin）產生亢進。如此地伴隨血管破裂之凝血酵素生成係介由 PAR-1 刺激，而引起血管擴張及嗜中性球之集結浸潤，與炎症反應有密切關係。因 PAR-1 及 PAR-2 刺激而引起培養血管內皮細胞及平滑肌細

(8)

胞增殖亢進，冠狀動脈氣球導管之再狹窄模式中，於血管內膜及中膜層容易發現 PAR-2 受體，暗示內膜之增殖性肥厚與 PAR-2 受體刺激有關。作為 PAR-2 受體刺激蛋白質分解酵素，至今除胰蛋白酶之外，已確認巨細胞之類胰蛋白酶。

另外，關於 PAR-2 之生理上所扮演的角色，存在於呼吸器上皮細胞之 PAR-2 係介由肌醇磷脂質代謝傳達情報，尤其是於氣管上皮細胞修飾 LPS 作用，於肺上皮細胞中引起促進嗜中性球附著等之各種生理作用，存在於感覺神經系統之 PAR-2 與炎症性疼痛之發生有關，另一方面，亦有報告指出於胃粘膜，介由 CGRP 或激活素 (tachykinins) 類的游離，促進粘液分泌，對胃粘膜具有保護作用。

如此已詳細明白 PAR-2 與痛覺過敏、疼痛、氣道收縮及水腫等各種病理有關，如果能有效地阻斷對於 PAR-2 具有特一性刺激作用之類胰蛋白酶時，可期待適用於關於 PAR-2 受體之各種疾病，亦即，感覺過敏之抑制或鎮痛作用，抗搔癢作用（PAR-2 位於感覺神經末端，受到類胰蛋白酶的刺激，使 CGRP 或 substance P 游離，因類胰蛋白酶或 PAR-2 激動胜肽而發生痛覺過敏）、抗水腫作用、抗喘息作用（受氣管中之 PAR-2 刺激而使氣管收縮）等各種效果。尤其是，作為軟膏劑適用於異位性皮膚炎時之抗搔癢劑，以及適用於神經痛或帶狀疱疹後疼痛等感覺過敏之抑制劑，給予很大的期待。

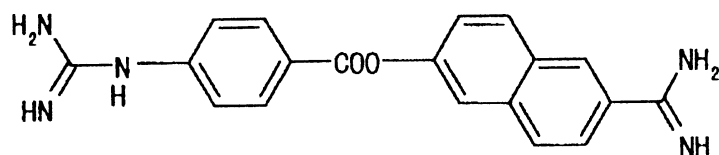
(9)

如上所述，具有阻斷類胰蛋白酶活性之化合物，雖然已知有二異丙基氟磷酸、苯基甲基磺醯氟及對甲苯磺醯基－左旋－離胺酸氫甲基甲酮等，但是活性仍不足，所以期望更具有強力阻斷作用之化合物。

【發明內容】

本發明者等人，基於相關需要，為發現更具有強力且安全之類胰蛋白酶阻斷劑，努力進行研究，發現 6'－脒基－2'－萘基－4－脲基苯甲酸酯具有任何人都無法預測之驚異的阻斷作用，而完成本發明。

亦即，本發明係關於含有以下述式所表示之 6'－脒基－2'－萘基－4－脲基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類為有效成份之阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物。



在此，鹽類係以甲磺酸鹽（mesilate）為宜，另外，作為類胰蛋白酶係以人類類胰蛋白酶為宜。

另外，本發明係關於含有以 6'－脒基－2'－萘基－4－脲基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類為有效成份，治療或預防選自全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、異位性皮膚病、皮膚水泡症、感覺過敏症、疼痛、搔

(10)

癢症、齒肉炎、水腫、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫及花粉症所成群之疾病用之醫藥組成物。

在此，鹽類係以甲磺酸鹽（mesilate）為宜，另外，適合之疾病係疼痛、搔癢症、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群或X光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫。

另外，本發明係關於以具有阻斷類胰蛋白酶作用之化合物或其藥學上所容許之鹽類為有效成份之抑制蛋白質分解酵素活性化型受體－2用醫藥組成物。

在此，類胰蛋白酶為人類類胰蛋白酶，具有阻斷類胰蛋白酶作用之化合物或其藥學上所容許之鹽類係以6'－脒基－2'－萘基－4－脈基苯甲酸酯或其甲磺酸鹽為宜。

另外，6'－脒基－2'－萘基－4－脈基苯甲酸酯（一般名稱為「nafamostat」）係記載於特公昭61－1063號公報，進而，同公報之要旨記載，該化合物對於胰蛋白酶、胞漿素、血管舒緩素及凝血酵素有強烈阻斷活性，作為抗胰蛋白酶劑、抗胞漿素劑、抗血管舒緩素劑及抗凝血酵素劑係有效的。另外，上述化合物之甲磺酸鹽一般名稱為「nafamostat mesilate」者，現已經作為「胰炎之急性症狀改善」及「泛發性血管內血液凝固症」之治療劑，以及「血液透析等之體外循環時」之抗凝固劑上市。

用以實施發明之最佳型態

(11)

作為本發明之阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物之有效成份 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脈基苯甲酸酯係可依循特公昭 61 - 1063 號公報記載之方法而製造。作為本發明之 PAR - 2 抑制用醫藥組成物之有效成份係可舉 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脈基苯甲酸酯為代表物。

本發明之阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物，PAR - 2 抑制用醫藥組成物之有效成份係可以靜脈內、肌肉內、皮內、皮下及局部內等之非經口投予或經口投予之任何投予經路進行投予。

關於投予量係依投予方法、治療或預防之目的、患者年齡及體重等而定，以約 0.005 至約 100mg/Kg 體重為宜。

將有效成份以靜脈內、肌肉內、皮內及皮下等之投予經路投予時，以注射劑之劑型投予。注射劑時，於有效成份加入通常維持這些醫藥組成物於 pH = 約 3.5 至 7 用之緩衝劑，例如可添加磷酸鹽緩衝劑，另外，亦可添加調整等張性用之氯化鈉、甘露糖醇或山梨糖醇。這些可為冷凍乾燥型態或溶解型態，為後者時，於溶液中以含有抗菌性保存劑，例如 0.2 至 0.3% 之 4 - 羥基苯酸甲酯或乙酯為宜。

將有效成份作局部投予時之劑型，可舉例如水性溶液、乳液或透明膠、油性溶液或懸濁液、或油脂狀軟膏或乳液狀軟膏。水性溶液、乳液或透明膠之製劑係例如將本發明之有效成份溶解於 pH = 4 至 6.5 之水性緩衝溶液中，因

(12)

應需要，於其中可添加 1 種或多種其他物質而調製。有效成份之濃度係於約 10ml 之溶液中或約 10g 之透明膠中，約為 0.08 至約 1.5mg，以 0.25 至 1.0mg 為宜。局部投予用之油性溶液或懸濁液，例如將濕潤劑（例如，硬脂酸鋁）及/或 HLB 值（親水性－親油性比）為 10 未滿之界面活性劑（例如丙二醇單硬脂酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯或山梨糖醇酐單油酸酯等之多元醇之單脂肪酸酯），因應需要而適當添加於油中，溶解或懸濁本發明之有效成份而可得之。油脂狀軟膏係例如因應需要添加具有 HLB 值為 10 未滿之界面活性劑，而成為能塗抹之油脂狀軟膏基劑中，懸濁本發明之有效成份而可得之。乳液狀軟膏係例如因應需要添加具有 HLB 值為 10 未滿之界面活性劑，而成為軟質之能塗抹之油脂狀軟膏基劑中，粉碎本發明之有效成份水溶液而可得之。以局部投予用製劑使用時，亦可含有保存劑。

經口投予本發明之有效成份之劑型，可舉例如錠劑、顆粒劑、細粒劑、粉末劑及膠囊劑等。另外，亦可為吸入劑或噴霧劑之劑型。這些製劑係直接適用於通常的方法而可製造。

尤其是作為神經痛或帶狀疱疹後疼痛治療藥，經口投予用製劑係適合的。

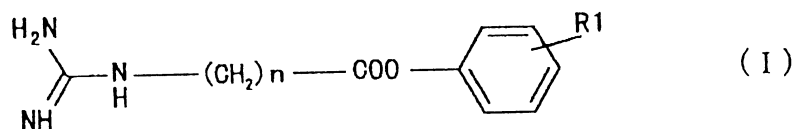
說明關於 6'－脒基－2'－萘基－4－脲基苯甲酸酯對於類胰蛋白酶之阻斷活性評價，以及 6'－脒基－2'－萘基－4－脲基苯甲酸酯對於 PAR-2 之作用及其確認

(13)

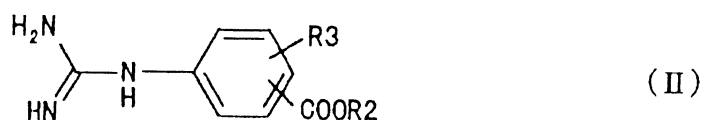
方法。

6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脲基苯甲酸酯對於來自人類之類胰蛋白酶之阻斷活性係以 t-butyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-arginine-4-methylcoumaryl-7-amide(Boc-Phe-Ser-Arg-MCA)為基質，與已知之類胰蛋白酶阻斷劑之「Gabexate」（記載於 WO97/037969 號公報中之化合物 1）之阻斷效果相比較而進行評價。

在此，於 WO97/037969 號公報中記載，1 種以上選自下述之式（I）之脲基脂肪酸衍生物、式（II）之脲基苯甲酸衍生物、式（III）之脲基苯酚衍生物及式（IV）之脲基苯酚衍生物等為有效成份之類胰蛋白酶阻斷劑：



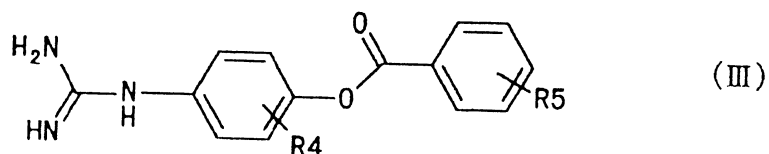
（式中，R1 係表示氫原子、鹵原子、硝基、烷基、烷氧基、羧基或烷氧羰基，n 係表示 3 至 6 之整數。）所表示之脲基脂肪酸衍生物；



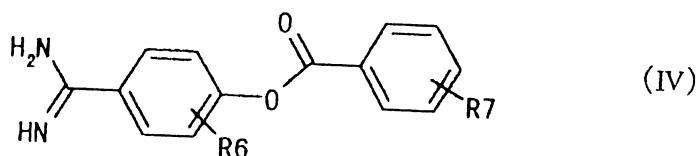
（式中，R2 係表示苯基、萘基、取代苯基或取代萘基，R3 係表示各種取代基。）所表示之脲基苯甲酸衍生物；

(14)

物；



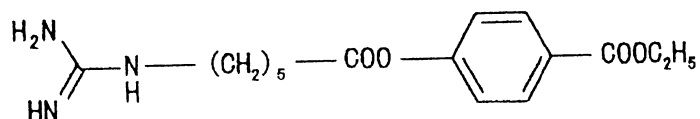
(式中， R_4 及 R_5 為各種取代基。) 所表示之脲基苯酚衍生物；



(式中， R_6 及 R_7 為各種取代基。) 所表示之脲基苯酚衍生物。

因此，如上所述，同公報中，式 (I) 所表示之化合物之具體例，記載如下述之化合物：

化合物 1：6-脲基己酸・對乙酯基苯酚酯（一般名稱為「Gabexate」）



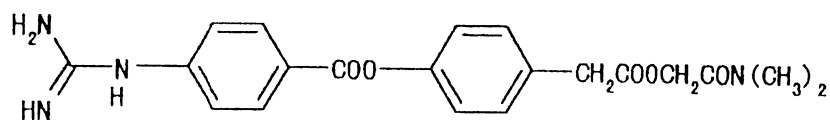
另外，同公報中記載之上述式 (II) 所表示之脲基苯甲酸衍生物之例，包含特開昭 48-29732 號及同 49-24917 號（美國特許第 3824267 號）、同 49-11842 號、

(15)

同 50-4038 號、同 50-69035 號、同 51-16631 號、同 52-89640 號（美國特許第 4021472 號）、同 53-15412 號、同 53-147044 號、同 54-70241 號及同 55-55154 號（美國特許第 4224342 號）、同 55-115865 號及同 55-115863 號（美國特許第 4283418 號）、同 56-34662 號（美國特許第 4310533 號）、同 62-111963 號及同 63-165357 號（歐洲特許公開第 222608 號）、同 55-100356 號、同 56-110664 號、同 57-53454 號、同 57-142956 號、同 57-142957 號、同 57-179146 號、同 58-41855 號、同 58-49358 號、同 61-286361 號、同 61-286362 號、同 62-103058 號、同 62-155253 號及英國特許公開第 2083818 號及第 2095239 號所記載之化合物。

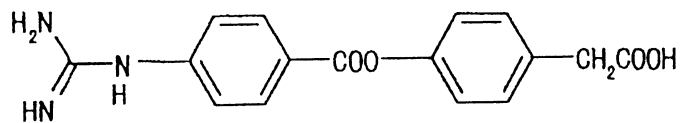
其次，另外，比上述式（II）更適合之化合物，可舉例如下述化合物之 2 至 4 之 3 個化合物：

化合物 2：對（對脲基苯甲酰基）苯基醋酸 N，N-二甲基氨基甲酯甲基酯（一般名稱爲「Camostat」），

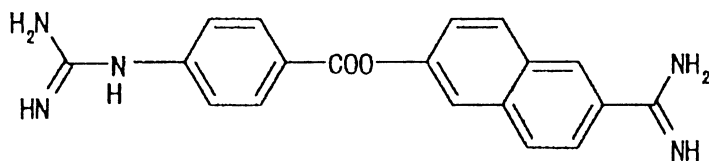


化合物 3：對（對脲基苯甲酰基）苯基醋酸（「Camostat」代謝物）

(16)



化合物 4：對脲基苯甲酸 6-脒基-2-萘乙基酯（一般名稱爲「Nafamostat」）。



另外，同公報中記載之要旨，上述化合物 2 及 3 之甲磺酸鹽之阻斷類胰蛋每活性，其 IC_{50} 值係分別爲 30.0 及 433 nM。然而，關於化合物 4，僅包括其化合物名稱，化合物 4 並無與化合物 2 及 3 具有同樣的阻斷類胰蛋每活性之實驗證明，另外，亦無可證明其之理論依據。附帶說明，化合物 2 係包含於特許第 1002769 號（特公昭 54-41583 號公報），另一方面，化合物 4 係包含於特許第 1332984 號（特公昭 61-1063 號公報），見兩者之化學構造，發明構思不同，分別許可爲不同的特許。如此，於同公報中，關於化合物 4 具有阻斷類胰蛋每活性一事，並無其實驗上或理論上證明之記載，幾乎沒有任何理論上、實驗上之根據顯示化合物 2 及 3 具有阻斷類胰蛋每活性時，證明化合物 4 亦必然有同樣作用。

本發明者等，另外，自以往即進行研究關於各種碘造影劑所引起副作用之血管滲透性亢進及肺水腫之發生機制

(17)

，其過程中，雖然發現有幾個藥劑可抑制其副作用，但是此次，投予 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脛基苯甲酸酯 (3-10mg/kg, i.v.)，嶄新地發現可完全抑制肺血管滲透性亢進及肺水腫。

話說回來，關於 PAR - 2，雖然顯示類胰蛋白酶對於蛋白質分解酵素活性化型受體 - 2 (proteinase-activated receptor - 2) 具有特一性的刺激作用，此次，本發明者等，使用來自牛大動脈所培養之內皮細胞進行滲透性測定實驗，顯示類胰蛋白酶具有顯著的蛋白滲透性亢進作用，另外，確認 PAR - 2 激動胜肽亦具有同樣的作用，另外，發現類胰蛋白酶之滲透性亢進作用為 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脛基苯甲酸酯所強力抑制。

同樣地，本發明者等人發現，類胰蛋白酶直接刺激血管內皮細胞之 PAR - 2，引起蛋白質滲透性亢進，以及造影劑之水腫等副作用與類胰蛋白酶 / PAR - 2 有關。

如以上所述，6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脛基苯甲酸酯對於 PAR - 2 之抑制作用，係非常有深意的，本發明者等人，另外，對於碘造影劑所引起之肺功能降低及肺水腫之 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脛基苯甲酸酯之作用，以試管內試驗 (in vivo) 調查。另外，進行試驗時，肺功能降低的指標係動脈血中氧分壓 (PaO₂) 降低，另外，肺水腫指標係肺組織中水份含量增加、Na⁺ 含量增加及 K⁺ 含量減少。其結果，投予碘造影劑 ioxaglic acid，發現 PaO₂ 降低、肺組織中水份含量增加及 Na⁺ 含量增加，任

(18)

何這些肺功能降低及肺水腫，發現完全可為 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯所抑制。

上述記載，加上以下所示之實施例可很清楚地明白，因為 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯可以非常強力地阻斷類胰蛋白酶，所以認為對於起因於過多類胰蛋白酶之疾病，例如全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、過敏性疾病、異位性皮膚病、皮膚水泡症、齒肉炎、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑之副作用及花粉症等之起因於類胰蛋白酶之各種治療劑係極為有效的。

另外，如本實驗系統顯示，認為類胰蛋白酶刺激蛋白質分解酵素活性化型受體 - 2 (PAR - 2)，而使滲透性亢進，另一方面， PAR - 2 亦存在於感覺神經或支氣管，因為類胰蛋白酶之刺激而引起疼痛、痛覺過敏、搔癢及氣管收縮， 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯之甲磺酸鹽對於認為與類胰蛋白酶 / PAR - 2 有關之病症，尤其作為感覺過敏、疼痛、搔癢、水腫及喘息等之治療藥係有效的。

【實施方式】

以下係基於實施例，更加詳細地說明本發明。

首先，所使用之藥劑，準備來自人肺之類胰蛋白酶 (EC 3 4.21.59，cat No 202-14471，生物化學用，和光純

(19)

藥)、6'-脒基-2'-萘基-4-脒基苯甲酸酯之甲磺酸鹽 (nafamostat mesilate) 及 gabexate mesilate 以及 t-butylloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-arginine-4-methylcoumaryl-7-amide (Boc-Phe-Ser-Arg-MCA) (Sigma 社)。Boc-Phe-Ser-Arg-MCA 係溶解於二甲基亞砜 (DMSO) ($75 \mu\text{M}$)，最後稀釋成 20 倍使用。

實施例

實施例 1

阻斷人類類胰蛋白酶活性之測定

測定 nafamostat mesilate 對於來自人肺精製類胰蛋白酶活性之阻斷作用。使用已知之 gabexate mesilate 為對照用。

將 nafamostat mesilate 溶解於 Tris-HCl 緩衝溶液中，加入類胰蛋白酶（最終濃度為 1nM ），於 37°C 下，放置 5 分鐘。將此混合液作為基質液，加入 Boc-Phe-Ser-Arg-MCA（最終濃度為 $3.75 \mu\text{M}$ ），於 37°C 下，使之反應 5 分鐘後，於 100°C 之熱水浴中，浸漬 30 至 60 秒，使反應停止。將此混合液離心沈澱（ 13000rpm ，5 分鐘）後，以激發波長為 370nm 及螢光波長 460nm ，測定分解產物之螢光強度，作為酵素活性的指標。關於對照用之 gabexate mesilate，亦進行同樣的測定。表示對於來自人肺精製類胰蛋白酶活性，nafamostat mesilate 及 mesilate 之阻斷作用圖，如圖 1 所示。圖中，各值係以平均值 $\pm$

(20)

S E 表示 (N = 4 - 5 , 但是 0.1 及 1nM 時 , N = 2)

如圖 1 所示 , nafamostat mesilate 係極為強力且依濃度抑制來自人肺精製類胰蛋白酶活性 , 其 IC_{50} 值為 0.016nM。另一方面 , 作為對照用之 gabexate mesilate 之 IC_{50} 值為 194nM。明白 nafamostat mesilate 顯示具有約為已知 gabexate mesilate 之 12000 倍驚異的阻斷活性。

實施例 2

培養血管內皮細胞中類胰蛋白酶之滲透性亢進作用

使用培養血管內皮細胞 (牛大動脈內皮細胞) , 調查類胰蛋白酶及已知作為 PAR - 2 agonist 之 Serine-Leucine-Isoleucine-Glycine-Lysine-Valine(SLIGKV) 所引起之蛋白質 (牛血清白蛋白) 滲透性亢進作用。另外 , 亦進行關於 nafamostat mesilate 對於其抑制作用之實驗。

關於蛋白質滲透性之測定 , 使用圖 2 所示之裝置。本裝置係由塑膠製之托盤外容器及能內裝於其中之插板所形成 , 該插板底部裝有平面狀之聚碳酸酯膜 (孔徑為 3.0- μ m , 面積為 1.0cm²)。於聚碳酸酯膜上接種牛大動脈內皮細胞之培養細胞 (4.0×10^4 個 /cm²) , 以 10% FBS , 100U/ml 青黴素及 100 μ g/ml 鏈黴素之 Dulbecco' s modified Eagle' s Medium(DMEM)為培養基 , 於 95% O₂ 及 5% CO₂ 之條件下 , 進行 4 至 5 日培養後 , 供予滲透性實驗。另外 , 培養基每 2 天更換。滲透用蛋白質係使用鏈結伊凡斯藍所標識之牛血清白蛋白 (Ab-EB) 之 Krebs-

(21)

Ringer 溶液。

滲透性試驗係將插板上所培養之牛血管內皮細胞以 Krebs-Ringer 溶液 (pH7.4) 充份洗淨，浸入托盤內。托盤內預先放滿 1.5ml 之 Krebs-Ringer 溶液，於插板內添加 0.5ml 之 Krebs-Ringer 溶液，使二者液面一致。將一定濃度之類胰蛋白酶及作為 PAR-2 agonist 之 SLIGKV，以及結合伊凡斯藍之牛血清白蛋白 (Ab-EB；最終使用之白蛋白濃度為 4%，伊凡斯藍濃度為 0.67mg/ml) 一起添加入插板內，測定漏出於外液中之 Ab-EB 濃度 (於 620nm 之吸光度)，作為蛋白質滲透性之指標。表示類胰蛋白酶及蛋白質分解酵素活性化型受體 (PAR-2) 激動胜肽 (SLIGKV) 對於培養血管內皮細胞中之蛋白質滲透性亢進作用之圖，如圖 3 所示。圖中，各值係表示平均值 $\pm$ S. E.。

如圖 3 所示，類胰蛋白酶及 PAR-2 激動胜肽之 Serine-Leucine-Isoleucine-Glycine-Lysine-Valine (SLIGKV) 均會引起血管內皮細胞之蛋白質滲透性亢進作用，類胰蛋白酶之效力約為 PAR-2 激動胜肽 (SLIGKV) 之 10000 倍。

實施例 3

nafamostat mesilate 對於類胰蛋白酶所引起之蛋白質滲透性亢進之抑制作用

由上述實施例 2 顯示，類胰蛋白酶的存在，可使培養

(22)

血管內皮細胞中之蛋白質滲透性亢進。本實施例中，係依循與實施例 2 同樣的方法，nafamostat mesilate 對於其抑制作用之實驗。將 nafamostat mesilate 與類胰蛋白酶一起添加入插板之外，與實施例 2 相同的方法，類胰蛋白酶之添加量係使其最終濃度為 1nM。

結果如圖 4 所示。圖 4 係表示 nafamostat mesilate 對於培養血管內皮細胞中之類胰蛋白酶所引起之蛋白質滲透性亢進之抑制作用圖。圖中，各值係以平均值 $\pm$ S. E. 表示 (N = 4 至 7)。依據本試驗，類胰蛋白酶之蛋白質滲透性亢進作用係依 nafamostat mesilate 之濃度所抑制。其 IC₅₀ 值為 0.029nM。

實施例 4

對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起肺中血管滲透性亢進，nafamostat mesilate 及 gabexate mesilate 之抑制作用。

將大鼠以腹腔投予戊巴比妥鈉 (50mg/kg) 進行麻醉，將 ioxaglic acid (Hexabrix320，田邊製藥) (4g 碘/kg) 與伊凡斯藍生理食鹽水溶液 (20mg/kg)，由大腿靜脈注入。注入容量為 16ml/kg，注入速度為 1.5ml/分。注入 10 分後，放血屠殺之，將肺動脈以生理食鹽水灌流後，摘出肺組織，秤重。由肺組織所漏出之伊凡斯藍，以甲醯胺抽出 (4ml/g 組織濕重)，依據 620nm 吸光度，定量之。另一方面，肺組織於 60℃，24 小時乾燥後，測定其乾

(23)

重。血管滲透性係以肺組織所漏出之伊凡斯藍之每單位乾燥重量之量表示。另外，調查肺功能為目的時，動脈血中之氧分壓（ PaO_2 ）、二氧化碳分壓（ PaCO_2 ）及酸鹼度係於造影劑投予後 5、10、20、40 及 60 分鐘後，使用 i-STAT (i-STAT Cooperation, New Jersey, 美國)，由大腿動脈監控。另外，以調查肺水腫為目的，於造影劑投予 1 小時後，摘出大鼠肺部，測定肺組織中水份含量以及 Na^+ 及 K^+ 含量。肺水份含量（%）係以 $100 \times (\text{濕重} - \text{乾重}) / \text{濕重}$ 表示。另一方面， Na^+ 及 K^+ 含量係以原子吸光光度計（火焰法）所測定。結果如圖 5、6 及 7 所示。

圖 5 係表示對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起大鼠肺中血管滲透性亢進作用，nafamostat mesilate 及 gabexate mesilate 之抑制作用圖，圖中，各值係以平均值 $\pm$ S. E. 表示（（）內的數字；例數，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；與對照組的比較（Dunnett's test））。如圖 5 所示，因投予碘造影劑 ioxaglic acid，使大鼠肺中之血管滲透性顯著地亢進。nafamostat mesilate（3-10mg/kg）對於 ioxaglic acid 之血管滲透性亢進作用，係有意義地而且強力地抑制，尤其於 10 mg/kg 投予組，認為幾乎無 ioxaglic acid 所引起之血管滲透性亢進作用。另一方面，gabexate mesilate（50mg/kg）雖然有意義地抑制 ioxaglic acid 所引起之血管滲透性亢進作用，但是認為並不如 nafamostat mesilate 顯著地抑制。

另外，圖 6 係表示對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起

(24)

大鼠動脈血氧分壓、二氯化碳分壓及 pH 變化，nafamostat mesilate 之抑制作用圖（各值為平均值±S. E.，各組使用 4 至 6 隻大鼠，* P<0.05；與非投予組的比較（Dunnett's test）），圖 6 所示之結果，因投予 ioxaglic acid，發現肺功能降低所引起之動脈血氧分壓有意義地減少，明白 nafamostat mesilate（10mg/kg）可完全地抑制該氧氣分壓的降低。

另外，由圖 7 所示之對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起大鼠肺水腫（水份含量增加、Na⁺含量增加及 K⁺含量減少），nafamostat mesilate 之抑制作用圖（各值為平均值±S. E.、各組使用 4 至 6 隻大鼠、* P<0.05；與非投予組的比較（Dunnett's test）、†<0.05；ioxaglic acid 單獨投予組的比較（Dunnett's test）），顯示 ioxaglic acid 所引起肺水份含量增加及肺組織中 Na⁺含量增加，即發現所謂之肺水腫，因投予 nafamostat mesilate（10mg/kg）而受抑制。

製劑例 1

使用下述成份，依常法製造注射劑。

nafamostat mesilate	5.0ml
注射用生理食鹽水	2ml

製劑例 2

將下述成份，以注射用蒸餾水溶解後冷凍乾燥，製造

(25)

成使用時溶解使用之注射劑。

nafamostat mesilate	10.0 ml
硼酸	1.0 mg
右旋甘露糖醇	20.0 mg

製劑例 3

將下述成份，以注射用蒸餾水溶解後冷凍乾燥，製造成使用時溶解使用之注射劑。

nafamostat mesilate	10.0 ml
琥珀酸	1.0 mg
右旋甘露糖醇	20.0 mg

製劑例 4

將下述成份，以注射用蒸餾水溶解後冷凍乾燥，製造成使用時溶解使用之注射劑。

nafamostat mesilate	10.0 ml
苯甲酸	1.0 mg
右旋甘露糖醇	20.0 mg

製劑例 5

混合下述之成份及份量，依常法製造膠囊，使每 1 膠囊中含有 100.0 mg 之 nafamostat mesilate。

(26)

nafamostat mesilate	100.0mg
乳糖	59.0mg
結晶纖維素	33.4mg
羧甲基纖維素鈣鹽	3.6mg
硬脂酸鎂	4.0mg
計	200.0mg

製劑例 6

混合下述之成份及份量，依常法製造細粒劑，使每 500mg 製劑中含有 50.0mg 之 nafamostat mesilate。

nafamostat mesilate	50.0mg
乳糖	249.0mg
右旋甘露糖醇	75.0mg
玉米澱粉	110.0mg
羥丙基纖維素	16.0mg
計	500.0mg

製劑例 7

秤取下述之成份及份量，依常法製造軟膏劑，使每 1g 軟膏中含有 10mg 之 nafamostat mesilate。

(27)

nafamostat mesilate	1.0 g
乙二醇	20.0 g
流動石蠟	5.0 g
白色凡士林	74.0 g
計	100.0 g

製劑例 8

秤取下述之成份及份量，依常法製造乳霜，使每 1g 乳霜中含有 10mg 之 nafamostat mesilate。

nafamostat mesilate	1.0 g
乙二醇	20.0 g
倍半油酸山梨糖醇酐	4.0 g
凡士林	30.0 g
石蠟	7.0 g
含水羊毛脂	4.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.6 g
精製水	33.4 g
計	100.0 g

製劑例 9

秤取下述之成份及份量，依常法製造乳霜，使每 1g 乳霜中含有 10mg 之 nafamostat mesilate。

(28)

nafamostat mesilate	1.0 g
乙二醇	30.0 g
鯨蠟	5.0 g
含水羊毛脂	5.0 g
鯨蠟醇	25.0 g
自乳化型單硬脂酸甘油酯	3.5 g
單硬脂酸山梨糖醇酐	1.5 g
甘油	3.0 g
羧乙烯基聚合物（1%水溶液）	5.0 g
氫氧化鉀	0.2 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.6 g
精製水	20.2 g
計	100.0 g

製劑例 10

秤取下述之成份及份量，依常法製造乳液劑，使每 1g 乳液劑中含有 10mg 之 nafamostat mesilate。

nafamostat mesilate	1.0 g
乙二醇	30.0 g
丙二醇	64.0 g
異丙醇	5.0 g
計	100.0 g

(29)

產業上利用性

關於 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類對於阻斷類胰蛋白酶作用，不可思議的是，至今仍未有相關報告。驚奇的是，由上述實驗結果顯示，6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類，尤其是 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯之甲磺酸鹽（nafamostat mesilate）比已知之 gabexate mesilate（ IC_{50} 值為 194nM），具有更強力的阻斷類胰蛋白酶作用（ IC_{50} 值為 0.016nM），此為初次揭示。其次，令人驚訝的是，nafamostat mesilate 的效力竟是 gabexate mesilate 的 12000 倍以上。

因此，本發明之阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物係作為選自全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、異位性皮膚病、皮膚水泡症、感覺過敏症、疼痛、搔癢症、齒肉炎、水腫、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫及花粉症所成群之疾病之治療或預防用治療劑，係對於今後之研究開發給予很大的期待者。

另一方面，類胰蛋白酶選擇性地活性化廣泛分佈於血管內皮細胞、消化管、感覺神經及支氣管等生物體內之蛋白質分解酵素活性化型體體（PAR-2），使氣管平滑肌的收縮、介由感覺神經所游離之激活素引起疼痛、痛覺過敏、搔癢、炎症及水腫之已知事實，另外，類胰蛋白酶使

(30)

培養血管內皮細胞之蛋白質滲透性亢進，同樣地，PAR-2 激動胜肽亦表示同樣作用之本試驗結果，顯示 **nafamostat mesilate** 可強力而且依濃度抑制類胰蛋白酶對於培養血管內皮細胞之蛋白質滲透性亢進作用。

另一方面，碘造影劑副作用之肺不全或過敏性反應疾病般作用係認為主要基於來自巨細胞之組織胺及類胰蛋白酶之作用。本實驗中，碘造影劑明顯地引起肺血管滲透性亢進，此作用幾乎可完全為 **nafamostat mesilate** 所抑制。另一方面，雖然 **gabexate mesilate** 有意義地抑制肺血管滲透性亢進，但是其效果並不完全。

由上述之 **nafamostat mesilate** 強力地阻斷類胰蛋白酶，可期待其對於認為與類胰蛋白酶/PAR-2 系統有關之上述疾病，尤其是神經痛或帶狀疱疹後疼痛等之感覺過敏症、搔癢症、水腫及氣喘等疾病之治療預防效果。

因此，本發明之阻斷用醫藥組成物及抑制用醫藥組成物作為選自全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、異位性皮膚病、皮膚水泡症、感覺過敏症、疼痛、搔癢症、齒肉炎、水腫、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫及花粉症所成群之疾病之治療或預防用治療劑係有效的。

【圖式簡單說明】

(31)

圖 1 係表示對於來自人肺所精製之類胰蛋白酶活性，**nafamostat mesilate** 及 **gabexate mesilate** 之阻斷作用圖。

圖 2 係關於培養血管內皮細胞中之蛋白質滲透性測定裝置。

圖 3 係表示類胰蛋白酶及蛋白質分解酵素活性化型受體（**PAR-2**）激動胜肽（**SLIGKV**）對於培養血管內皮細胞中之蛋白質滲透性亢進作用圖。

圖 4 係表示對於培養血管內皮細胞中之類胰蛋白酶所引起之蛋白質滲透性亢進，**nafamostat mesilate** 之抑制作用圖。

圖 5 係表示對於碘造影劑 **ioxaglic acid** 所引起肺中血管滲透性亢進，**nafamostat mesilate** 之抑制作用圖。

圖 6 係表示對於碘造影劑 **ioxaglic acid** 所引起大鼠動脈血氧分壓、二氧化碳分壓及 pH 變化，**nafamostat mesilate** 之抑制作用圖。

圖 7 係表示對於碘造影劑 **ioxaglic acid** 所引起大鼠肺水腫（水份含量增加、 Na^+ 含量增加及 K^+ 含量減少），**nafamostat mesilate** 之抑制作用圖。

肆、中文發明摘要

發明之名稱：阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物

6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類，對於類胰蛋白酶具有強力的阻斷作用，作為全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、過敏性疾病、異位性皮膚病、皮膚水泡症、感覺過敏症、搔癢症、齒肉炎、水腫、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫以及花粉症等疾病之治療或預防用治療劑係有效的。

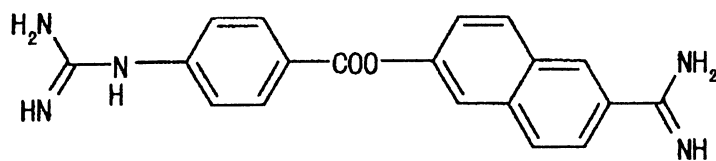
伍、英文發明摘要

發明之名稱：

(1)

拾、申請專利範圍

1 一種阻斷類胰蛋白酶用醫藥組成物，其特徵為，含有以構造式所表示之 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類為有效成份。



2 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中鹽類為甲磺酸鹽。

3 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之醫藥組成物，其中類胰蛋白酶為人類類胰蛋白酶。

4 一種醫藥組成物，其特徵為，含有以 6' - 脒基 - 2' - 萘基 - 4 - 脒基苯甲酸酯或其藥學上所容許之鹽類為有效成份，為治療或預防選自全身過敏性反應疾病、阿斯匹靈過敏性氣喘、氣喘、間質性肺病、間質性膀胱炎、過敏性腸症候群、異位性皮膚病、皮膚水泡症、感覺過敏症、疼痛、搔癢症、齒肉炎、水腫、乾癬、肺纖維症、關節炎、牙周病、血液凝固障礙、腎間質纖維化、X 光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫及花粉症所成群之疾病。

5 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中鹽類為甲磺酸鹽。

6 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之醫藥組成物，

(2)

其中疾病為疼痛、搔癢症、間質性膀胱炎或過敏性腸症候群、X光造影劑副作用之血管滲透性亢進或肺水腫。

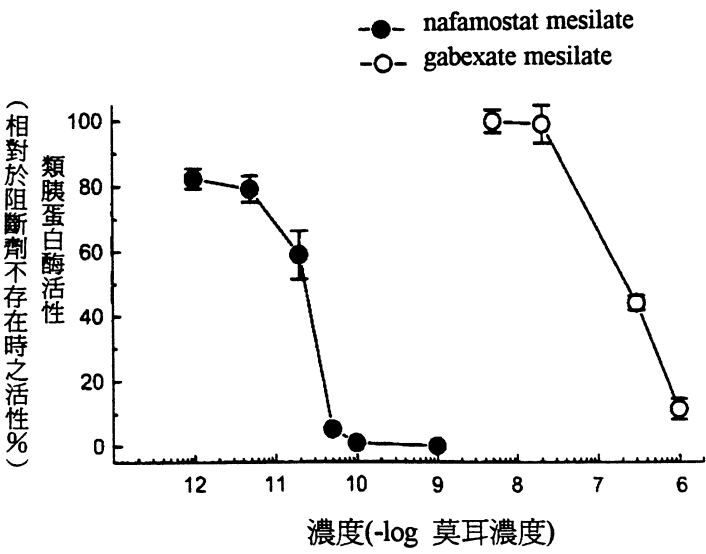
7. 一種抑制蛋白質分解酵素活性化型受體－2用醫藥組成物，其特徵為，含有具有阻斷類胰蛋白酶作用之化合物或其藥學上所容許之鹽類為有效成份。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其特徵為，類胰蛋白酶為人類類胰蛋白酶，具有阻斷類胰蛋白酶作用之化合物或其藥學上所容許之鹽類為6'－脒基－2'－萘基－4－脒基苯甲酸酯或其甲磺酸鹽。

第 1 圖

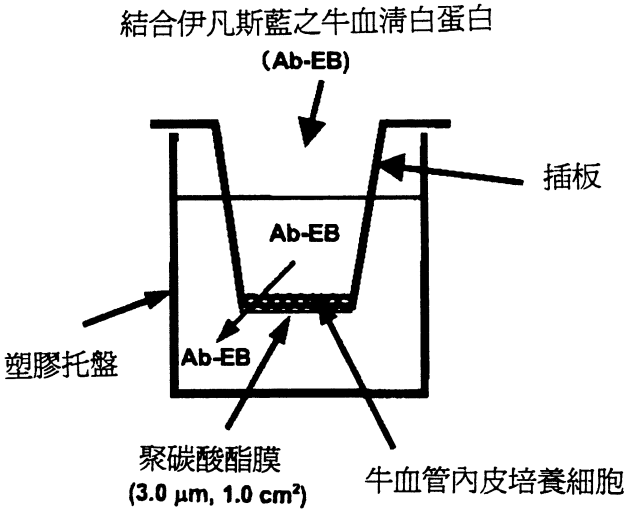
747877

對於來自人肺所精製之類胰蛋白酶之阻斷作用



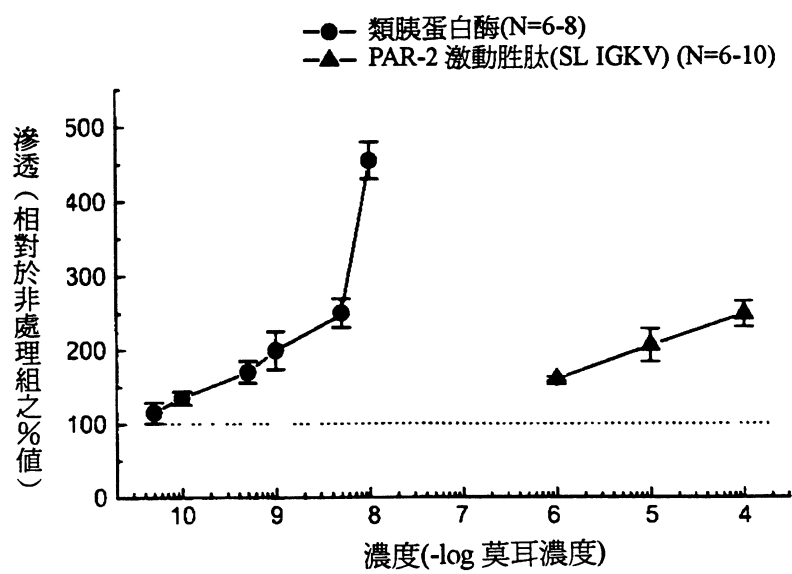
第 2 圖

培養血管內皮細胞中之蛋白質滲透性測定裝置



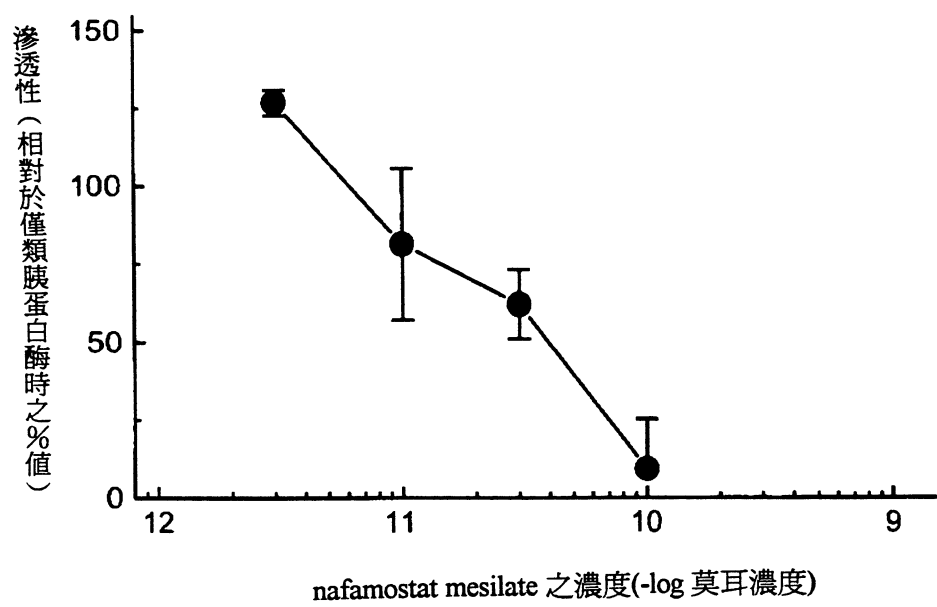
第 3 圖

培養血管內皮細胞之蛋白質滲透性亢進作用



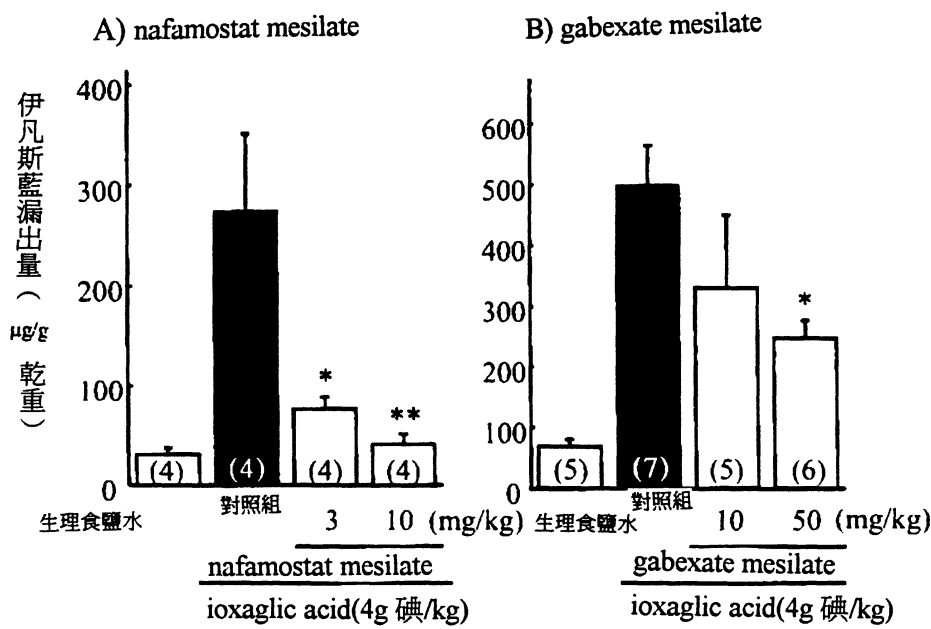
第 4 圖

對於因類胰蛋白酶之蛋白質滲透性亢進之抑制作用



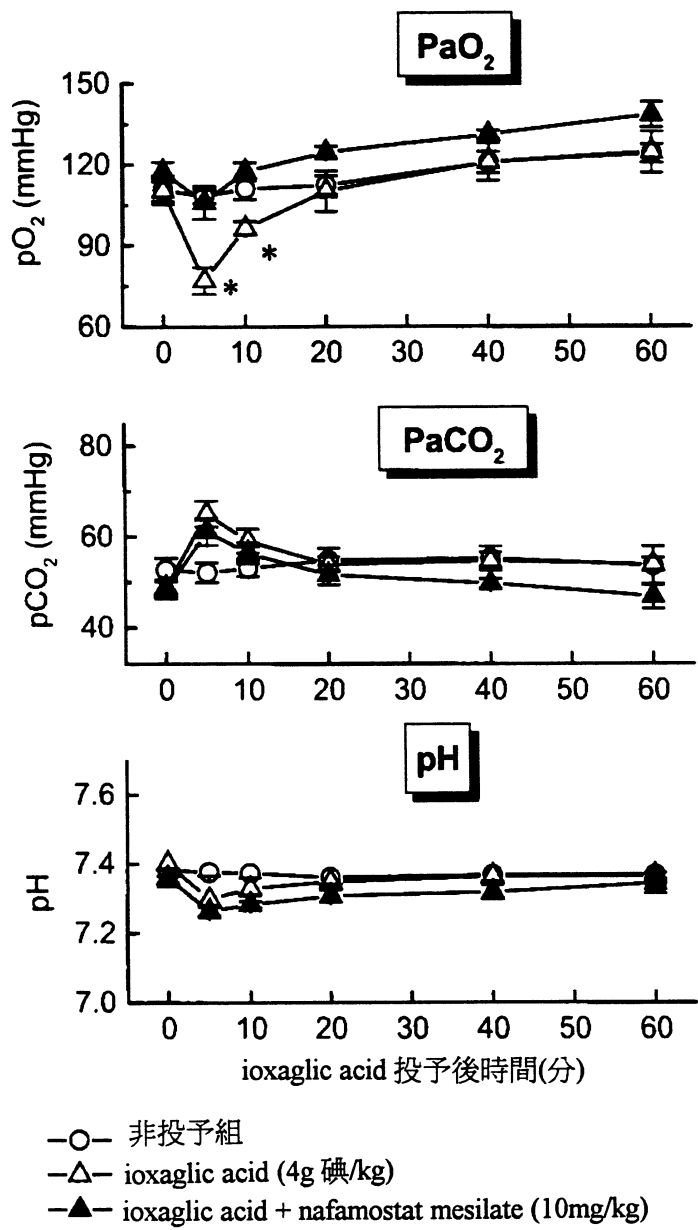
第 5 圖

對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起大鼠肺中血
管滲透性亢進作用之抑制作用



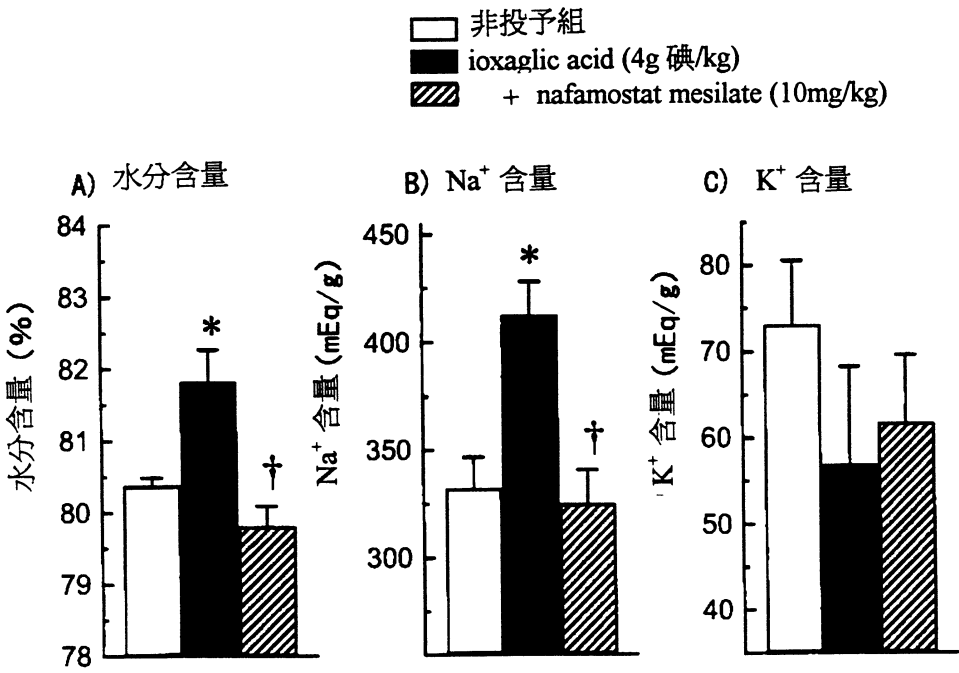
第 6 圖

對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起大鼠肺功能降低之抑制作用



第 7 圖

對於碘造影劑 ioxaglic acid 所引起大鼠肺水腫之抑制作用



- 陸、（一）、本案指定代表圖為：第 1 圖
（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：