一种用于哮喘的吸入性复方组合物

技术领域

本发明涉及一种复方组合物，特别涉及一种包含吸入性皮质类固醇搭配β2受体激动剂的复方组合物。

背景技术

传统上，以吸入性剂型治疗哮喘（Asthma）或慢性肺阻塞（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，COPD）为较佳的选择，因为用药量低病人身体负担较低。常用的吸入性剂型药物包括皮质固醇类（corticosteroids）、β2受体激动剂（beta-2 agonists）、抗乙酰胆碱药物（anticholinergics），或是上述药物组成的复方。

市售的吸入性皮质类固醇药物，包括有氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、布地奈德（Budesonide）、环索奈德（Ciclesonide）、糠酸莫美他松（Momethasone furoate）亦称为 Mometasone、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、以及丙酮去炎松（Triamcinolone acetonide）等。

乙二型交感神经兴奋剂（beta2 agonists）或称为β2受体激动剂，市售的β2受体激动剂（β2 agonists）包括硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate）或称硫酸沙丁胺醇（Salbutamol sulphate）、盐酸普鲁卡地鲁（Procaterol hydrochloride）、菲诺特洛氢溴酸盐（Fenoterol hydrobromide）、盐酸瑞普特罗（Reproterol hydrochloride）、服莫喘（Formoterol）、硫酸特布他林（Terbutaline sulphate）、沙美特罗昔萘酸酯（Salmeterol xinafoate）。

其中 Formoterol、Salmeterol 为长效型β2受体激动剂（LABA，Long acting beta2 agonists），作用时间长达12小时，必须合并吸入型类固醇，用于改善中度持续到重度持续哮喘病患的症状及肺功能。单独长期使用，与短效β2受体激动剂长期使用一样，均已被证实对病人病情不利。故不适宜单独运用于治疗哮喘病。因为急性耐药性现象一样会产生导致哮喘更不易控制

的严重后果。

Fenoterol、Aalbuterol、Terbutaline 或 Procaterol 等属于短中效快速作用β2 受体激动剂，作用时间约 3 至 6 小时或 4 至 8 小时，临床应用主要是单方用于紧急气管收缩症状的快速解除，有需要时可一日使用三至四次。 先前技术上，虽然台湾 200303767 公开号揭示福莫特罗 （Formoterol）的超微细配方含有 0.003-0.192% w/v 间的（R，R）-（±）-福莫特罗反丁烯二酸盐，台湾专利第 329387 号揭示的含单方摩美他松 （Mometasone） 糠酸盐的治疗呼吸道及肺部疾病的医药组合物。中国 CN1305380 公告号揭示含有福莫特罗和布地奈德组合物在预防和治疗急性哮喘疾病中的应用。美国专利第 5，972，919 号揭示，含有效量活性 Formoterol 与 Budesonide 成分的摩尔比例为 1: 4~1: 70。美国专利第6，932，962号、6，799，572号、6，638，495号、6，962，151号、7，321，059号，已经揭示有关吸入性固醇类 （ inhaled corticosteroids）药物的复方，包括选用 Budesonide、Fluticasone、Mometasone、Beclomethasone、Ciclesonide 等固醇类，乙二型交感神经接受体兴奋剂（beta-2 agonists） 选用如 Fenoterol、Albuterol、Procaterol、Salmeterol 及 Formoterol 等药物。而美国专利第 7，244，742 号、7，481，995、6，596，261号，更揭示吸入性固醇类搭配β2 受体激动剂药物的复方内添加 Ipratropium 的抗乙酰胆碱药物 （Anticholinergics），但所论及的，都是制剂学上的技术，而非本发明所欲揭示的利用药物作用时效、剂量、用法上组合变化，来改善临床治疗效能。

Austria 等人，揭示临床上对于 7~18 岁经常性哮喘病患并用 Procaterol 与 Budesonide （Chest ，2005），以口服 Procaterol 添加低剂量或高剂量吸入性 Budesonide 的控制疗法 （Control therapy），可改善病情，唯患者数量太少，两组之间无差异。另外，日本 2010 年 4 月 14 日揭示以 Procaterol 吸入液 15 或 30 mcg 与 Budesonide 吸入悬浮液 250 mcg 并用于气雾机，一日 2 次治疗一周后改用单方 Budesonide 治疗经常性青少年哮喘病。上述两种呼吸治疗方式，运用口服β2 受体激动剂药物搭配吸入性皮质固醇类药物，或两种药物以气雾机 （nebulizer） 产生连续气雾的治疗案例，与本发明的复方定量抛射吸入剂或干粉吸入剂不同。 其间以气雾机搭配吸入液的给药方式，病

患每次需吸入药物达 10~15 分钟，所给予病患的药物量，与口服投药所投与药物剂量，远高于定量抛射剂或干粉吸入剂的投药剂量，且为一日 2 次均等式控制疗法，与本发明偏极性控制疗法（eccentric therapy） 所提供的较低及一日内不均等的药物血中浓度不同。

涉及哮喘及慢性阻塞性肺病 （COPD） 的呼吸道疾病，随着社会都市化所带来的环境污染问题，此类呼吸道疾病已成为全球化的主要疾病的一。许多研究结果，显示哮喘死亡率的居高不下，与低诊断率及治疗不足有关。世界卫生组织和美国国家卫生院于 1993 年邀请哮喘专家研讨防治哮喘的道，组成全球哮喘创议组织 （Global Initiative for Asthma， GINA） 理事会的经常性组织。每间隔几年该组织根据医疗证据，随着临床的新证据不断更新治疗观念，撰写哮喘诊治的最新指引，供各国医护人员参考。

目前 GINA 的治疗准则采取阶梯式上下调整的治疗观念，亦即依据病情，调整增减剂量方式以掌控病患的状况:

最轻微的第一级病人:

仅于发作时，给与短效快速作用的 β 2 受体激动剂 （β2-agonist） 以解除症状;

第二级轻度病人:

控制治疗： 给与 a.低剂量的吸入性皮质类固醇药物或 b.白三烯抑制剂。

解除症状：发作时给与短效快速作用的 β 2 受体激动剂 （β2-agonist）;

第三级中度病人:

控制治疗： 选择投与 a.“低剂量吸入性皮质类固醇药物搭配长效 β 2 受体激动剂” 、b. 中高剂量吸入性皮质类固醇药物、c.“低剂量吸入性皮质类固醇药物搭配白三烯抑制剂”或 d.“低剂量吸入性皮质类固醇药物搭配长效性茶碱”。

解除症状： 发作时给与短效快速作用的 β 2 受体激动剂 （β2-agonist）;

第四级重度病人:

控制治疗： 选择给与 a. “中高剂量吸入性皮质类固醇药物搭配长效 β 2 受体激动剂”、b.白三烯抑制剂、c. 长效茶碱或选择性投与其中 2 种。

解除症状： 发作时给与短效快速作用的β2受体激动剂 （β2-agonist）;

第五级的严重急性发作:

控制治疗： 第四级控制治疗药物加入口服皮质类固醇药物或抗IgE免疫疗法，

解除症状： 发作时给与短效快速作用的β2受体激动剂 （β2-agonist）;。

由文献资料可知，虽然β2受体激动剂具有扩张气管的作用，但无论呈现短效或长效作用药物，均不建议单独做为病人慢性控制治疗药物。主要原因为以高剂量高频率单独地使用此类药物时，会导致病人产生急性耐药性（Tachyphylaxis） 现象，使病人需快速增加剂量，来达成同样的控制效果，或有时会用药时无效，甚至于病症更容易发作，因此增加病患的急性发作比例、住院率及死亡率。

一般认为β2受体激动剂，显现急性耐药性的机制，为β2受体的快速向下调节 （β2 receptor down regulation） 所致。另已知某些基因型病患，在β2受体激动剂的疗程中，较易显现急性耐药性的发作。而吸入性皮质类固醇药物，因呈现部份反制β2受体快速向下调节的能力，所以，目前将吸入性皮质类固醇药物搭配药效12小时以上的长效β2受体激动剂的”复方组合物”，作为主要治疗哮喘的组合物，例如 Budesonide 搭配 Formoterol fumarate，Fluticasone propionate 搭配 Salmeterol xinafoate，Fluticasone propionate 搭配 Formoterol fumarate，Ciclesonide 搭配 Formoterol fumarate，Momethasone furoate 搭配 Formoterol fumarate，Beclomethasone 搭配 Formoterol fumarate 或 Fluticasone furoate 搭配 Vilanterol trifenatate 等，剂型则主要是干粉吸入剂（DPI， Dry Powder Inhaler） 或定量抛射吸入剂 （MDI， Metered Dose Inhaler），此等药物组合物，均已成为目前主要研究开发的方向。

此等复方组合物的β2受体激动剂，如 Formoterol fumarate 及 Salmeterol xinafoate，均为每日给予二次以维持 24 小时药效的药物，而 Vilanterol trifenatate 则每日给予一次的更长效的药物。

Papi， A. 等人，于2007年揭示 Beclomethasone 搭配短效β2受体激动

剂 Albuterol，用于轻度哮喘治疗的复方组合物，其所使用的复方控制疗法也是一日二次的用法。

此外，除上述的文献的外，尚有美国专利第 5，270，305 号、5，658，549 号、5，674，472 号、5，674，860 号、6，123，924 号、6，143，277 号、6251368 号、6，253，762 号、6，315，173 号、6，510，969 号、6，524，555 号、 6，546，928 号、6，641，800 号、RE40045 号、7，067，502 号、20100008997 号、20090274771 号、20090258075 号、20090047336 号、20080279788 号、20080078382 号、20080066741 号、20080066739 号、20070196285 号、20060054166 号、20050085445 号、20040241103 号、20040105819 号、20040101483 号，虽揭示许多“吸入性皮质类固醇药物搭配β2 受体激动剂”的配方技术或传递技术发明，但均未论及吸入性皮质类固醇药物与中短效快速作用β2 受体激动剂 如 Procaterol HCl 等的并用及使用方法。

美国专利资料库中，揭示将β2 受体激动剂 Procaterol HCl 与吸入性皮质类固醇药物并用的专利，如专利第 6，503，537 号、7，387，794 号涉及附聚物粉末的制备、7，244，414 号、7，658，949 号、 7，687，073 号、7，694，676 号、7，736，628 号则涉及干粉吸入剂而 7，172，752 号为合并粉粒的相关发明，7，550，133 号为吸入浓缩药物，7，109，247 号为奈米粒子的悬液，6，814，953 号则用于气雾器。6，932，962 号为含有烷基醣的氢氟烷类（hydrofluoroalkanes， HFA） 抛射剂，7，244，742 号再添加抗胆碱药物，7，267，813 号含有结晶球形携入颗粒，7，459，146 号为用于经修饰的聚乙二醇 （PEG）、奈米颗粒 HFA 推进剂气雾吸入剂，亦均与本发明不相同。

文献资料亦显示，添加吸入性皮质类固醇的复方组合药物，仅可缓解部份β2 受体激动剂急性耐药性现象，因为事实上β2 受体激动剂，仅投与一次过高剂量，就足以产生急性耐药性，显示尚有其它因素，可诱发急性耐药性的产生。

依据相关文献，发现此急性耐药性的机制，可能与β2 受体激动剂，为经由间接消耗体内一些内因性气管扩张物质，所呈现的气管扩张作用有关连

性，如大量增加细胞内环腺苷单磷酸盐（cyclic adenosine monophosphate，cAMP） 浓度，cAMP 被蛋白胨作用，产生一连串反应，促使气管扩张。所以，大量投予β2 受体激动剂期间，相对地该内因性气管扩张物质亦随的消耗，当体内此等物质的自身补充低于消耗速度时，足以诱发急性耐药性现象。

文献资料亦显示，哮喘病人的肺功能状况，并非整日都一样，半夜 04: 00 最差，而下午 16: 00 最好。依据此肺功能状况及前述机制，发明人研发哮喘或慢性肺阻塞的新治疗方式。发明人经过悉心试验与研究，并一本锲而不舍的精神，终构思出本案「用于哮喘的复方组合物」，以解决已知技术的缺失。

发明内容

本案的一构想提供一种吸入性复方组合物，其包含有效量的一β2 受体激动剂搭配一有效量的皮质类固醇药物，必要时搭配药学上可接受的载体。

本案的另一构想提供一种吸入性抛射剂或干粉吸入剂组合物，其包含有效量的一β2 受体激动剂搭配一有效量的皮质类固醇药物，必要时搭配药学上可接受的载体。

根据上述构想，其中该β2 受体激动剂为选自阿布叔醇 （Albuterol）、菲诺特洛 （Fenoterol）、普鲁卡地鲁 （Procaterol）、特布他林 （Terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁（Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐 （Fenoterol hydrobromide）、及硫酸特布他林（Terbutaline sulphate）至少其中之一。

根据上述构想，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德 （Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松 （Beclomethasone）、去炎松 （Triamcinolone） 、替泼尼旦（Tipredane）等药物及其盐基形态氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

本案的又一构想提供一种用于哮喘的复方组合物，其目的之一，为使用

于哮喘或慢性肺阻塞等疾病的偏极性控制治疗。基于上述哮喘病人的肺功能状况为不均等状态，采用临睡前及睡醒时给药为非均等固定式投药的所谓偏极性疗法 （eccentric therapy）。偏极性疗法为较佳的治疗模式，亦即每日病情较重的阶段给药较多，而病情较轻微阶段不给药或给药较少，让患者有时间恢复体内的内因性气管扩张物质。此外偏极性疗法亦为哮喘或慢性肺阻塞的患者提供必要时给药的治疗。因而偏极性疗法比现行一日二次的控制给药方式，对病患所投与的长效β2受体激动剂复方药物，呈现更佳的选择性。

附图概述

图 1：实验流程图。

A：白蛋白 100μg 腹腔注射 （OVA 100μg i.p.）

B：白蛋白 50μg 腹腔注射 （OVA 50μg i.p.）

C：白蛋白 50μg 腹腔注射 （OVA 50μg i.p.）

D：白蛋白鼻腔投与 （OVA i.n.）

E：每日 1 次气管内给药（I.T.）7 日后测气管过度收缩反应状况（AHR），再经肺呼吸道灌洗（BALF）观察肺免疫细胞数量及种类变化（I.T. 7 Day AHR BALF）

F：白蛋白鼻腔诱发 （OVA challenge i.n.） 白蛋白鼻腔再次诱发，以确保老鼠属于过敏状态

G：每日 2 次气管内给药（I.T.）7 日后测气管过度收缩反应状况（AHR），再经肺呼吸道灌洗（BALF）观察肺免疫细胞数量及种类变化（I.T. 7 Days Twice daily）

H：每日 1 次气管内给药 （I.T.） 后测气管过度收缩反应状况（AHR），再经肺呼吸道灌洗（BALF）观察肺免疫细胞数量及种类变化（I.T. 1 Day AHR BALF）

I：定量免疫检测 （IgE ELISA assay），酵素结合免疫吸附法（ELISA）测量老鼠体内免疫球蛋白 E 浓度,以确认老鼠之过敏体质已被建立

图 2: 长效β2受体激动剂 Salmeterol 的剂量与效果反应。

A: 正常对照组 B: 哮喘控制组

C: Salmeterol Xinafoate 50.0 μg/kg 一次剂量

D: Salmeterol Xinafoate 50.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

E: Salmeterol Xinafoate 200.0 μg/kg 一次剂量

F: Salmeterol Xinafoate 200.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

G: Salmeterol Xinafoate 500.0 μg/kg 一次剂量

H: Salmeterol Xinafoate 500.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

I: Salmeterol Xinafoate 500.0 μg/kg 一日 1 次 X 7 天

###表示与正常对照组相比较 $p<0.001$;

*表示与哮喘控制组相比较 $p<0.05$;

图 3: 中效β2受体激动剂 Procaterol 的剂量与效果反应。

A: 正常对照组 B: 哮喘控制组

C: Procaterol 0.5 μg/kg 一次剂量

D: Procaterol 0.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

E: Procaterol 1.0 μg/kg 一次剂量

F: Procaterol 1.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

G: Procaterol 1.5 μg/kg 一次剂量

H: Procaterol 1.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

I: Procaterol 2.5 μg/kg 一次剂量

J: Procaterol 2.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

K: Procaterol 5.0 μg/kg 一次剂量

L: Procaterol 5.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

M: Procaterol 10.0 μg/kg 一次剂量

N: Procaterol 10.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

###表示与正常对照组相比较 p<0.001;

**表示与哮喘控制组相比较 p<0.01;

图 4: 复方 Budesonide 搭配 Procaterol 的剂量与效果反应。

A: 正常对照组 B: 哮喘控制组

C: Budesonide 9.0 μg/kg 搭配 Procaterol 0.5 μg/kg 一次剂量

D: Budesonide 9.0 μg/kg 搭配 Procaterol 0.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

E: Budesonide 19.0 μg/kg 搭配 Procaterol 1.0 μg/kg 一次剂量

F: Budesonide 19.0 μg/kg 搭配 Procaterol 1.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

G: Budesonide 27.0 μg/kg 搭配 Procaterol 1.5 μg/kg 一次剂量

H: Budesonide 27.0 μg/kg 搭配 Procaterol 1.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

I: Budesonide 45.0 μg/kg 搭配 Procaterol 2.5 μg/kg 一次剂量

J: Budesonide 45.0 μg/kg 搭配 Procaterol 2.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

K: Budesonide 90.0 μg/kg 搭配 Procaterol 5.0 μg/kg 一次剂量

L: Budesonide 90.0 μg/kg 搭配 Procaterol 5.0 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

M: Budesonide 180.0 μg/kg 搭配 Procaterol 10.0 μg/kg 一次剂量

N: Budesonide 225.0 μg/kg 搭配 Procaterol 12.5 μg/kg 一日 2 次 X 7 天

O: Budesonide 540.0 μg/kg 搭配 Procaterol 30.0 μg/kg 一日 1 次 X 7 天

P: Budesonide 900.0 μg/kg 搭配 Procaterol 50.0 μg/kg 一次剂量

###表示与正常对照组相比较 p<0.001;

**表示与哮喘控制组相比较 p<0.01;

***表示与哮喘控制组相比较 p<0.001。

参考文献

1. Papi， A.， G. W. Canonica， et al. （2007）. "Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma." New England Journal of Medicine 356（20）： 2040-2052.

2. Albers M， Schermer T， Van WC. Airflow limitation as a screening tool: too relevant to ignore， too conspicuous to apply? Chest 2005;128（4）: 1898-900.

3. CHEST / 128 / 4 / October， 2005 Supplement.

本发明的较佳实施方式

为验证过高剂量及常规单独使用β2 受体激动剂所造成的急性耐药性，及观测皮质类固醇药物加入治疗的影响，利用白蛋白诱发小鼠哮喘的实验模式进行相关试验，实验流程如图 1 所示，依照控制群与投药群两系统将小鼠区分族群进行实验。控制群包括未致敏小鼠投与食盐水（不用药物）的正常对照组，致敏小鼠却不投与药物治疗的哮喘控制组。投药群则依据不同投药方式区分组别，分别为单方β2 受体激动剂不同剂量、不同给药频率组，以及β2 受体激动剂搭配皮质类固醇复方药物不同给药剂量及频率组别。

欲致敏小鼠，均先经过间隔十日三次的腹腔白蛋白（OVA） 注射，第 24 日采血，检测 IgE 确认过敏体质后，第 26 日鼻腔再投与白蛋白，第 30 日起气管内给药，分一次给药及每日一次或二次的 7 日给药组，最后一次投药后，切开气管插管，以仪器进行乙酰甲胆碱 （Methacholine， MCh） 诱发的气管收缩资料收集数据。以了解本发明复方组合物的缓解作用，相对于致敏小鼠单独使用长效或短效β2 受体激动剂 （Salmeterol 或 Formoterol）、相对于正常小鼠及对照组的反应。

实验结果如图 2~图 4 所示，无论于长效的 Salmeterol 或中短效 Procaterol 的单独或复方投药，单次给予过高剂量，均有令致敏化小鼠呈现气管扩张能力下降的急性耐药性现象。结果显示，有一适宜剂量的区间，让药效较能发挥。一日二次投予药物，虽然无法避免急性耐药性现象的产生，于适当剂量范围内，给予 Budesonide 吸入性皮质类固醇药物，可减缓急性耐药性。但使用过高量的β2 受体激动剂量时，则 Budesonide 无法减缓急性耐药性，显示此时β2 受体激动剂量已超过身体可负担程度。此实验结果，亦间接证明，

本发明所提出的“急性耐药性为体内气管扩张媒介物质被耗尽所造成”的想法及假设。

相对于 GINA 准则中所列模式，单独使用短效β2 受体激动剂，供各级患者于紧急发作症状的解除作用气管扩张剂。若更改短效β2 受体激动剂的投药方式，采取短效β2 受体激动剂搭配皮质类固醇的复方吸入剂，应为另一投药方式。亦即，采用本发明“吸入性皮质类固醇药物搭配中短效快速作用β2 受体激动剂”的复方组合物，提供紧急发作的各级患者，以此类气管扩张剂解除紧急发作的症状。

第五级病患当病情严重发作时，需添加口服皮质类固醇药物以进一步控制病情的事实，显示病情恶化发作时，病患身体可能需要额外的皮质类固醇药物，以协助病者恢复气管扩张功能。

相关的研究，仅 Chiesi 公司赞助发表于 New England Journal of Medicine 2007 的文献，涉及“吸入性皮质类固醇药物搭配短效快速作用β2 受体激动剂”的研究。其结果指出，于轻度哮喘病人，长达 6 个月的追踪下，当病情发作时才给药的“必要时给药法”投与 Beclomethasobne 搭配 Albuterol 的复方，显示比 Albuterol 单独使用，可更能控制病情及较少严重发作及住院次数。虽然此研究，只探讨于轻度哮喘病人的状况，而未探讨中重度病人于常规控制用药下的发作时紧急用药状况，但已显示病人发作时，除β2 受体激动剂的外，给予较多的皮质固醇类药物有益于病情的控制。

故本发明的添加皮质固醇类药物的短效快速作用β2 受体激动剂复方，可供所有等级哮喘病患的发作时紧急用药，提供更佳的选择。此等额外给予的皮质固醇类药物，能以其抗发炎作用，协助病患缓解病情。

依照本发明实施例配方的复方组合物，运用的中短效β2 受体激动剂 Procaterol、Fenoterol、Terbutaline 或 Albuterol 及其盐基药物，如采取吸入剂方式初次单方投药时，气管扩张药效约达 6~8 小时。若每日使用 3~4 次，虽产生急性耐药性现象，唯扩张气管药效的留存 3~4 小时随即降低。并用吸入性皮质类固醇 Budesonide 药物，且于睡前及起床后的偏极性使用，药效则可回复维持到 6~8 小时。因此配合病症，俟症候发作必要时再使用本发明的复方组合物所呈现的缓解效果，有助于长期控制病患的病症。

通常以药效作用为 3 至 8 小时的 Procaterol HCl、Procaterol、Albuterol、Albuterol sulfate、Fenoterol、Fenoterol hydrobromide 等 β 2 受体激动剂，搭配吸入性皮质类固醇药物，如布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、倍氯米松（Beclomethasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、或去炎松（Triamcinolone）等药物及其盐基形态等，所形成的复方定量吸入剂型或干粉吸入剂。β 2 受体激动剂与此等吸入性皮质类固醇药物的用药重量比例约 1: 2 w/w%到 1: 70w/w%，较佳的范围为 1: 5 w/w%到 1: 60 w/w %。

临床上用法，是睡前及睡醒时用药，配合哮喘病情发作时使用，其优点是可提供病人在下午的肺部功能较佳的阶段，身体有足够时间的恢复累积体内气管扩张的媒介物，以因应下次给药的需求，并使 β 2 受体激动剂急性耐药性现象降至最低，来帮忙病人稳定控制病情。

相对于其他短效 β 2 受体激动剂单方药物，添加吸入性皮质类固醇药物 Procaterol、Albuterol、Terbutaline、Fenoterol 其盐基药物的复方，由于搭配具有抗发炎及减缓 β 2 受体激动剂产生急性耐药性的吸入性皮质类固醇药物成份。相对仅含 β 2 受体激动剂的单方药物，于病情发作时紧急提供缓解作用，有助于病情的恢复及减少长期间的严重发作次数。

本发明应用于吸入性 β 2 受体激动剂搭配皮质类固醇药物复方的偏极性投药剂型，可选择氢氟烷推进剂定量抛射剂（HFA MDI）或干粉吸入剂（DPI， dry powder inhaler）的给药途径。上述"药学上可接受的载体"为供制备 β 2 受体激动剂搭配皮质类固醇药物复方的各剂型所需的赋形剂为统，令其投与动物或人类不致于造成不良反应、过敏或其它不适当反应。载体或赋形剂为统亦可包括适量的表面活性剂、溶剂、助悬剂以及推进剂用以安定处方。本发明运用的氢氟烷推进剂定量抛射吸入剂（HFA MDI）的配方通常采用 1，1，1，2 四氟乙烷（Tetrafluoroethane， HFA 134a， HFC 134a）或 1，1，1，2，3，3，3-七氟丙烷（Heptafluoro-n-propane， HFC 227ea， HFC 227， HFA 227），亦可视必要时选择 HFA 134a 与 HFA 227 并用的定量抛射制剂。干粉吸入剂可经由单剂量吸入器，选择采用无载体的主成分药物直接充填于胶囊内，或含乳醣为载体经由单剂量吸入器给药的制剂。

活性实验方法:

选用 Balb/c 小鼠，区分为正常对照组（Normal control group）、哮喘控制组（Ova control group），每组 2~28 只（前期剂量探索阶段只数较少，后期剂量确认后，重复确认实验只数较多），各组的饮水、饲料供应相同。于哮喘控制组先间隔 10 天采取腹腔注射卵白蛋白 （OVA） 如图 1 所示，使的产生过敏体质。第 24 天从眼窝采血，以 IgE Elisa 定量检测，确认小鼠呈现过敏体质。正常对照组，未致敏且投予食盐水。经致敏的哮喘控制群，同样投予食盐水却不投与药物治疗。投药前三天，连续鼻腔内给予 OVA，强化过敏体质。

各群老鼠先依照不同药物、不同剂量分组，每组依照 1 次给药（one dose）以及每日 1 次（qd）或 2 次给药（bid） 7 日而区分为不同投药组。将食盐水或食盐水所调配 Procaterol 搭配 Budesonide 形成的混合药物均直接投予小鼠喉头。

表 一

群/组/编码	给药方式	小 鼠（只）
正常对照组（Normal control group）	一次剂量	18
	一日 2 次 X 7 天	19
哮喘控制组（Ova control group）	一次剂量	21
	一日 1 次 X 7 天	14
	一日 2 次 X 7 天	28
Budesonide 9.0 μg/kg 搭配 Procaterol 0.5 μg/kg （B9+P0.5）	一次剂量	7
	一日 2 次 X 7 天	13
Budesonide 19.0 μg/kg 搭配	一次剂量	11

Procaterol 1.0 μg/kg （B19+P1）	一日 2 次 X 7 天	19
Budesonide 27.0 μg/kg 搭配 Procaterol 1.5 μg/kg （B27+P1.5）	一次剂量	6
	一日 2 次 X 7 天	12
Budesonide 45.0 μg/kg 搭配 Procaterol 2.5 μg/kg （B45+P2.5）	一次剂量	8
	一日 2 次 X 7 天	15
Budesonide 90.0 μg/kg 搭配 Procaterol 5.0 μg/kg （B90+P5）	一次剂量	10
	一日 2 次 X 7 天	25
Budesonide 180.0 μg/kg 搭配 Procaterol 10.0 μg/kg （B180+P10）	一次剂量	10
Budesonide 200.0 μg/kg 搭配 Procaterol 12.5 μg/kg （B200+P12.5）	一日 1 次 X 7 天	3
Budesonide 225.0 μg/kg 搭配 Procaterol 12.5 μg/kg （B225+P12.5）	一日 2 次 X 7 天	2

表 一 （续）

群/组/编码	给药方式	小 鼠（只）

Budesonide 540.0 μg/kg 搭配 Procaterol 30.0 μg/kg （B540+P30）	一日 1 次 X 7 天	2
Budesonide 900.0 μg/kg 搭配 Procaterol 50.0 μg/kg （B900+P50）	一次剂量	2
Procaterol 0.5 μg/kg （P0.5）	一次剂量	7
	一日 2 次 X 7 天	12
Procaterol 1.0 μg/kg （P1）	一次剂量	13
	一日 2 次 X 7 天	10
Procaterol 1.5 μg/kg （P1.5）	一次剂量	7
	一日 2 次 X 7 天	15
Procaterol 2.5 μg/kg （P2.5）	一次剂量	5
	一日 2 次 X 7 天	9
Procaterol 5.0 μg/kg （P5）	一次剂量	5
	一日 2 次 X 7 天	14
Procaterol 10.0 μg/kg （P10）	一次剂量	5
	一日 2 次 X 7 天	10
Salmeterol Xinafoate 50.0 μg/kg （S50）	一次剂量	5
	一日 1 次 X 7 天	2
	一日 2 次 X 7 天	8
Salmeterol Xinafoate 100.0 μg/kg （S100）	一日 1 次 X 7 天	3
Salmeterol Xinafoate 200.0 μg/kg	一次剂量	6
	一日 1 次 X 7 天	6

（S200）	一日 2 次 X 7 天	9
Salmeterol Xinafoate 500.0 μg/kg （S500）	一次剂量	3
	一日 1 次 X 7 天	2
	一日 2 次 X 7 天	8

最后一次投药后， 麻醉下切开小鼠气管，装入测气管阻力仪器，以乙酰甲胆碱 （Methacholine， MCh） 气雾刺激气管收缩并以 SCIREQ FlexiVent. 机器测试肺部气管阻力。

下列实施例将各成分混合后溶入氢氟烷类的赋形剂为统制备成定量抛射吸入剂，或直接充填于胶囊内、或制成干粉吸入剂经由单剂量吸入器给药。

实施例一

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Budesonide	0.571% W/W%
HFA 227	98.664% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone propionate	0.286% W/W%
HFA 227	98.95% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%

总量	100.00% W/W%

实施例三

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Mometasone furoate	0.071% W/W%
HFA 227	99.164% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例四

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone furoate	0.157% W/W%
HFA 227	99.079% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

5

实施例五

Procaterol HCl	0.0167% W/W%
Budesonide	0.333% W/W%
HFA 134a	99.57% W/W%
酒精	1% W/W%
PEG 400	1% W/W%

总量	100.00% W/W%

实施例六

Budesonide	0.67% W/W%
HFA 134a	99.57% W/W%
酒精	1% W/W%
PEG 400	1% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例七

Fluticasone propionate	0.417% W/W%
HFA 134a	98.833% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例八

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Ciclesonide	0.286% W/W%
HFA 227	98.95% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例九

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Beclomethasone dipropionate	0.071% W/W%
HFA 227	99.164% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Beclomethasone dipropionate	0.143% W/W%
HFA 227	99.093% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十一

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Beclomethasone dipropionate	0.286% W/W%
HFA 227	98.95% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十二

Procaterol HCl	0.014% W/W%

Budesonide	0.143% W/W%
HFA 227	99.093% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十三

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Budesonide	0.257% W/W%
HFA 227	98.98% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十四

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone propionate	0.357% W/W%
HFA 227	98.879% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十五

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone propionate	0.071% W/W%

HFA 227	99.16% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十六

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone furoate	0.314% W/W%
HFA 227	98.921% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十七

Procaterol HCl	0.014% W/W%
Fluticasone furoate	0.157% W/W%
HFA 227	99.079% W/W%
酒精	0.25% W/W%
PEG 400	0.50% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十八

Procaterol HCl	2.439% W/W%
Budesonide	97.561% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例十九

Procaterol HCl	16.667% W/W%
Fluticasone propionate	83.333% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二十

Procaterol HCl	9.091% W/W%
Beclomethasone dipropionate	90.909% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二十一

Procaterol HCl	0.133% W/W%
Mometasone fuoate	1.333% W/W%
Lactose	98.533% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二十二

Procaterol HCl	0.133% W/W%
Fluticasone fuoate	2.933% W/W%
Lactose	96.933% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二十三

Procaterol HCl	0.133% W/W%
Budesonide	2.667% W/W%
Lactose	97.200% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例二十四

Procaterol HCl	0.133% W/W%
Ciclensonide	0.667% W/W%
Lactose	99.200% W/W%
总量	100.00% W/W%

实施例

1. 一种吸入性复方组合物，其包含有效量的一β2受体激动剂搭配一有效量的皮质类固醇药物，必要时搭配药学上可接受的载体。

2. 根据实施例1所述的复方组合物，为用于哮喘或慢性肺阻塞病人哮喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

3. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的复方组合物，其中该β2受体激动剂为选自阿布叔醇 （Albuterol）、菲诺特洛 （Fenoterol）、普鲁卡地鲁 （Procaterol）、特布他林 （terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁 （Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐 （Fenoterol hydrobromide）、及硫酸特布他林 （terbutaline sulphate）至少其中之一。

4. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的复方组合物，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德 （Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松 （Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松 （Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松

（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

5. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的复方组合物，其中该β2受体激动剂搭配皮质类固醇药物的比例为1：2 w/w%到1：70 w/w%。

6. 一种吸入性抛射剂组合物，其包含药学上可接受的载体;以及有效量的一β2受体激动剂搭配一有效量的皮质类固醇药物。

7. 根据实施例6所述的抛射剂组合物，为用于哮喘或慢性肺阻塞病人哮喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

8. 根据实施例6-7中任意一个实施例所述的抛射剂组合物，其中该β2受体激动剂为选自阿布叔醇（Albuterol）、菲诺特洛（Fenoterol）、普鲁卡地鲁（Procaterol）、特布他林（Terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁（Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐（Fenoterol hydrobromide）、及硫酸特布他林（Terbutaline sulphate）至少其中之一。

9. 根据实施例6-8中任意一个实施例所述的抛射剂组合物，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松(Beclomethasone)、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

10. 根据实施例6-9中任意一个实施例所述的抛射剂组合物，其中该β2受体激动剂搭配皮质类固醇药物的比例为1：4 w/w%到1：50 w/w%。

11. 根据实施例6-10中任意一个实施例所述的抛射剂组合物，其中该药学上可接受的载体必要时可选用氢氟烷推进剂、表面活性剂、溶剂、助悬剂或乳醣。

12. 根据实施例6-11中任意一个实施例所述的抛射剂组合物，其中该药学上可接受的载体可选用氢氟烷推进剂、表面活性剂、溶剂或助悬剂。

13. 一种吸入性干粉组合物，其包含药学上可接受的载体; 以及有效量的β2受体激动剂搭配有效量的皮质类固醇药物。

14. 根据实施例 13 所述的干粉组合物，为用于哮喘或慢性肺阻塞病人哮喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

15. 根据实施例 13-14 中任意一个实施例所述的干粉组合物，其中该β2受体激动剂为选自阿布叔醇 （Albuterol）、菲诺特洛 （Fenoterol）、普鲁卡地鲁 （Procaterol） 、特布他林 （terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁 （Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐 （Fenoterol hydrobromide）、硫酸特布他林 （Terbutaline sulphate）至少其中之一。

16. 根据实施例 13-15 中任意一个实施例所述的干粉组合物，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德 （Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松 （Mometasone）、环索奈德 （Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松 （Triamcinolone） ，及其盐基形态药物及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松 （Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

17. 根据实施例 13-16 中任意一个实施例所述的干粉组合物，其中该β2受体激动剂搭配皮质类固醇药物的比例为 1: 4 w/w%到 1: 50 w/w%。

18. 根据实施例 13-17 中任意一个实施例所述的干粉组合物，其中该药学上可接受的载体必要时可选用乳醣。

19. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2 受体激动剂为菲诺特洛（Fenoterol） ，该皮质类固醇药物为布地奈德（Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松 （Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松 （Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

20. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2 受体激动剂为普鲁卡地鲁 （Procaterol） ，该皮质类固醇药物为选自布地奈德（Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松 （Mometasone）、环

索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

21. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2受体激动剂为选自阿布叔醇（Albuterol），该皮质类固醇药物为选自布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

22. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2受体激动剂为硫酸阿布叔醇（Albuterol sulfate），该皮质类固醇药物为布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

23. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2受体激动剂为盐酸普鲁卡地鲁（Procaterol HCl），该皮质类固醇药物为布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone），及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯（Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

24. 根据上述实施例中任意一个实施例所述的组合物，其中该β2受体激动剂为菲诺特洛氢溴酸盐（Fenoterol hydrobromide），该皮质类固醇药物为布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德（Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、

去炎松 （Triamcinolone）及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

25. 根据实施例 1-12 中任意一个实施例所述的组合物，其中该氢氟烷推进剂选用 HFA 134a 或 HFA 227。

26. 根据实施例 1-12 中任意一个实施例所述的组合物，其中该氢氟烷推进剂选用 HFA 134a 与 HFA 227 并用的组合。

虽然本发明已以较佳实施例揭露如上，然其并非用以限定本发明的范围，任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内，可轻易想到变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围的内。因此，本发明的保护范围应以权利要求所述的保护范围为准。

权 利 要 求 书

1.一种吸入性复方组合物，其包含:

有效量的β2 受体激动剂搭配有效量的皮质类固醇药物，必要时搭配药学上可接受的载体。

2.根据权利要求 1 所述的吸入性复方组合物，用于哮喘或慢性肺阻塞病人哮喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

3.根据权利要求 1 所述的吸入性复方组合物，其中该β2 受体激动剂为选自阿布叔醇（Albuterol）、菲诺特洛（Fenoterol）、普鲁卡地鲁（Procaterol）、特布他林 （Terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇 （Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁 （Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐 （Fenoterol hydrobromide）、及硫酸特布他林 （Terbutaline sulphate）其中之一。

4.根据权利要求 1 所述的吸入性复方组合物，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德 （Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德 （Ciclesonide）、倍氯米松 （Beclomethasone）、去炎松 （Triamcinolone）及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松 （Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）其中之一。

5.根据权利要求 1 所述的吸入性复方组合物，其中该β2 受体激动剂搭配该皮质类固醇药物的比例为 1：2 w/w%到 1：70 w/w%。

6.一种吸入性抛射剂组合物，其包含:

药学上可接受的载体；以及

有效量的β2 受体激动剂搭配有效量的皮质类固醇药物。

7.根据权利要求 6 所述的吸入性抛射剂组合物，用于哮喘或慢性肺阻塞病人哮喘发作的紧急用药，睡前或睡醒的偏极性控制用药。

8.根据权利要求 6 所述的吸入性抛射剂组合物，其中该β2 受体激动剂为选自阿布叔醇（Albuterol）、菲诺特洛（Fenoterol）、普鲁卡地鲁（Procaterol）、特布他林 （terbutaline）及其盐基药物硫酸阿布叔醇 （Albuterol sulfate）、盐酸普鲁卡地鲁 （Procaterol HCl）、菲诺特洛氢溴酸盐 （Fenoterol

hydrobromide）、及硫酸特布他林 （Terbutaline sulphate）至少其中之一。

9.根据权利要求 6 所述的吸入性抛射剂组合物，其中该皮质类固醇药物为选自布地奈德 （Budesonide）、氟替卡松 （Fluticasone）、莫美他松（Mometasone）、环索奈德 （Ciclesonide）、倍氯米松（Beclomethasone）、去炎松（Triamcinolone）及其盐基形态药物及其盐基形态药物氟替卡松丙酸酯 （Fluticasone propionate）、丙酸倍氯米松（Beclomethasone dipropionate）、及丙酮去炎松（Triamcinolone Acetonide）至少其中之一。

10.根据权利要求 6 所述的吸入性抛射剂组合物，其中该β2 受体激动剂搭配该皮质类固醇药物的比例为 1：4 w/w%到 1：50 w/w%。