



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I818601 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：111123900

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/714 (2006.01)

A61K31/16 (2006.01)

A61P39/02 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/29 美國

63/273,317

(71)申請人：原創生醫股份有限公司 (中華民國) ORIGINAL BIOMEDICALS CO., LTD. (TW)
臺南市新市區南科二路 9 號 2 樓之 1

(72)發明人：陳嘉隆 CHEN, JIA-LONG (TW)；廖偉全 LIAO, WEI-CHUAN (TW)；孫子惠 SUN, TZU-HUI (TW)；陳嘉宏 CHEN, CHIA-HUNG (TW)；王朝暉 WANG, CHAU-HUI (TW)；顏曉寶 YEN, HSIAO-PAO (TW)

(74)代理人：李威聰

(56)參考文獻：

期刊 Toon et al. Management of Acute Smoke Inhalation Injury
Critical Care and Resuscitation 12(1) 2010 53-61

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 24 頁

(54)名稱

用於上呼吸道給藥之組成物及其用途

(57)摘要

本發明提供一種用於上呼吸道給藥之組成物，其用於火災傷害治療及防護，其包含氰化物解毒劑及金屬螯合劑；在適當的載體搭配下，該組合物得通過噴劑、吸入劑或滴劑等形式投予所需個體，以預防或治療火災現場危害物質所造成之傷害。

The present invention discloses a composition for upper respiratory tract administration comprising a cyanide antidote and a metal chelator, and the composition is used for cure or protection of fire injury. When carried by a proper carrier, the composition is administrated to a subject in need via forms including spray, inhaler, or drops so as to prevent or cure injuries caused by hazardous substances on a fire scene.



I818601

【發明摘要】

公告本

【中文發明名稱】 用於上呼吸道給藥之組成物及其用途

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR UPPER RESPIRATORY TRACT

ADMINISTRATION AND USE THEREOF

【中文】

本發明提供一種用於上呼吸道給藥之組成物，其用於火災傷害治療及防護，其包含氰化物解毒劑及金屬螯合劑；在適當的載體搭配下，該組合物得通過噴劑、吸入劑或滴劑等形式投予所需個體，以預防或治療火災現場危害物質所造成之傷害。

【英文】

The present invention discloses a composition for upper respiratory tract administration comprising a cyanide antidote and a metal chelator, and the composition is used for cure or protection of fire injury. When carried by a proper carrier, the composition is administrated to a subject in need via forms including spray, inhaler, or drops so as to prevent or cure injuries caused by hazardous substances on a fire scene.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於上呼吸道給藥之組成物及其用途

【英文發明名稱】 COMPOSITION FOR UPPER RESPIRATORY TRACT

ADMINISTRATION AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種組成物，尤其關於一種用於上呼吸道給藥之組成物，其係應用於火災傷害防護及治療。

【先前技術】

【0002】 火災現場中，完全燃燒及不完全燃燒的物品所產生的濃煙當中，除了固態煙粒子以外，還包含了大量經高溫熱裂解所產生的濃煙及毒性氣體，對於火災現場工作人員、災民及附近居民，均造成了相當嚴重的健康危害。

【0003】 近年，由於合成建材及高分子材料被廣泛使用於居家、辦公或娛樂場所，大幅度的增加了火災現場有毒氣體的種類及數量，例如丙烯醛、丙烯腈、苯、甲醛、二氧化硫、氰化氫、戴奧辛及多環芳香烴等；該些有毒產物直接或間接地導致人員身體病變、衰竭、或慢性病等不可逆之危害，其中氰化氫更是一種立即性的劇毒物質，其對於細胞色素氧化酶中的鐵離子具有高度親和性，當進入人體將導致氧氣無法與細胞色素氧化酶結合，致使體內細胞無法及時獲得氧氣。

【0004】 習知的 Kelocyanor[®] 採用依地酸二鈷鹽 (Dicobalt Edetate)，以注射的形式施予個體，而鈷離子與氰化物可在血液中形成相當穩定的錯合物，並通過尿液的途徑排出體外；然而，以離子形式單獨存在的鈷，對於個體仍具有不可預期的毒性。

【0005】 按，英國專利公開號 GB1404324 揭示了一種使用羥鈷胺素溶液針對長期超氰化(hypercyanogenesis)進行血液中過量氫氰酸的診斷與追蹤，其使用了硫代硫酸鈉及羥鈷胺素的組合物，並通過單次或多次肌肉給藥以追蹤血液中氫氰離子(CN⁻)的具體濃度趨勢，並指出了多次給藥的結果反而造成超氰化更加嚴重，不適用慢性治療。

【0006】 按，美國專利公開號 US5834448 揭示了一種用於治療氰化物中毒的羥鈷胺素新劑型，其係於酸性介質中凍乾羥鈷胺素，以便於快速的在中性鹽水溶液中重新溶解，其具體的改善了凍乾羥鈷胺素的保存穩定性，然而其主要經過靜脈注射途徑，在暴露於可致氰中毒的環境中，其施用途徑受到了一定程度的限制，無法直接投放於環境中或以吸入性的形式供所需個體攝入並達到保護或治療的效果。

【0007】 除了前述有毒氣體之外，火災現場的濃煙成分更包含了懸浮微粒、粉塵、纖維、玻璃纖維等其他有害物質，該些有害物質不僅僅在對現場救災人員生命安全造成損害，對於災後勘災人員有著同樣的危害，於勘災時翻動現場殘骸亦將導致沉降的濃煙物質例如灰塵、懸浮微粒、粉塵或纖維等充斥於空氣，致使勘災人員吸入或接觸該些有害物質而危害其健康。

【0008】 依據「火災調查鑑定標準作業程序」規定，於進入火場勘災時必須配戴濾毒罐，其能相當有效地過濾有機氣體、氯氣、鹽酸、二氧化硫、硫化氫、二氧化氯等大部分的有毒氣體；惟現實運用上，濾毒罐在過濾氯化氫、氰化氫及丙烯醛等有毒氣體所需時間長，限制了其防護效果，並增加了人員吸入有毒氣體的風險。

【0009】 此外，目前面對火場危害物質的防護，除了上述使用濾毒罐的方法外，亦有配戴呼吸系統防護裝備的物理性隔絕手段，然而火災現場的濃煙是燃燒產生的懸浮微粒及有毒氣體之混合物，其粒徑一般在 10 微米以下，以目前的物理性防護裝備也無法完全過濾火場空氣中的懸浮微粒，而濃煙中的固態微粒更可能刺激上呼吸道而造成大量黏液分泌，從而堵塞呼吸道。

【0010】 再者，於火災現場中，除了吸入氰化物是造成立即性傷害的主因之外，因高溫而裂解產生的自由基同樣對於人體組織產生相當大的氧化壓力；當體內自由基數量超出正常範圍將導致「自由基連鎖反應」，從而促使蛋白質、碳水化合物、脂質等物質遭受氧化，並生成新的自由基，產生連鎖效應，過剩的自由基將逐漸損壞人體的遺傳物質(例如 DNA)、導致脂質過氧化、蛋白酶去活性、以及免疫細胞例如單核白血球或巨嗜細胞的不正常反應，引發發炎反應等，對於個體的短期或長期健康均具相當的危害性。

【0011】 是以，為了改善現有技術對於火場煙霧中所含之固態及氣態危害物質防護難以兩全的困境，開發一種同時具有清除 (elimination) 及中和 (neutralization) 火災煙霧中固態及氣態危害物質的手段有其必要，不僅僅防護身陷火場人員之生命健康，預防其受到濃煙的傷害，更需要達到逆轉吸入濃煙所致之傷害，從而收獲治療效果。

【發明內容】

【0012】 鑒於火災現場的濃煙對於現場人員的生命安全屬於一種綜合性的傷害，為能同時達到排除及中和濃煙中固態及氣態等有害物質，本發明人在現

有清除氰化物的手段以外，開發一種新型態之綜合型防護及治療的手段；是以，於本發明揭示一種用於上呼吸道給藥之組成物，其用於火災傷害治療及防護，其包含一氰化物解毒劑及一金屬螯合劑。

【0013】 如上所述之組成物，其中，該氰化物解毒劑係選自由羥鈷胺(Hydroxocobalamin)、依地酸二鈷(Dicobalt edetate)、甲酰胺(Cobinamide)、水合羥乙酰胺(Aquohydroxocobinamide)、二硝基甲酰胺(Dinitrocobinamide)、高鐵血紅蛋白(Methemoglobin)、亞硝酸鈉(Sodium nitrite)、亞硝酸戊酯(amyI nitrite)、二甲基氨基苯酚(dimethyl aminophenol)、硫代硫酸鈉(Sodium thiosulfate)及穀胱甘肽(glutathione)所組成之群組。

【0014】 如上所述之組成物，其中，該金屬螯合劑係選自由去鐵胺(deferoxamine)、去鐵酮(deferiprone)及易解鐵(deferasirox)所組成之群組。

【0015】 如上所述之組成物，其進一步包括一祛痰劑，其選自由碘化鉀(KI)、碘化甘油(iodinated glycerol)、癰瘡木酚甘油醚(glyceryl guaiacolate)、愈創甘油醚(guaifenesin)、氨溴索(Ambroxol)、嗅已新(Bromhexine)、乙醯半胱胺酸(N-Acetylcysteine)及溶菌酶(Lysozyme)所組成之群組。

【0016】 如上所述之組成物，其進一步包括一載體，該載體包括離子水、二次水、超純水 或緩衝液，其中，該緩衝液具有一緩衝劑係選自由磷酸鹽、三羥甲基胺基丙磺酸、二羥乙甘胺酸、三羥甲基胺基甲烷、三(羥甲基)胺基甘胺酸、4-羥乙基哌嗪乙磺酸、N-三(羥甲基)胺基-2-胺基乙磺酸、3-(N-嗎啡啉)乙磺酸、哌嗪-N,N'-二(2-乙磺酸)、二甲基胍酸、檸檬酸鈉及 2-嗎啡啉乙磺酸所組成群組。

【0017】 如上所述之組成物，其進一步用於潛在高濃度氰環境暴露之防護及治療。

【0018】 進一步地，本發明揭示一種由呼吸道給藥之方法，以達到火災傷害防護，其係於一時點投予如上所述之組成物至所需個體達一有效劑量，以抑制暴露於毒性氣體中該所需個體所受之傷害，其中，該時點係該所需個體暴露毒性氣體之前或該所需個體暴露於毒性氣體之後。

【0019】 如上所述之方法，其中，該毒性氣體包括懸浮微粒、自由基或氰化物。

【0020】 如上所述之方法，其中，該投予途徑包括生物液(biological fluid)吸收或黏膜吸收。

【0021】 如上所述之方法，其中，該所需個體包含哺乳動物。

【0022】 現有清除氰化物之手段，投予形式上仍以溶液注射為主要途徑，例如肌肉注射或靜脈注射，效果產生所需時間長，並存在著劑型穩定性方面的隱憂，對於使用端或生產端而言均存在著不易克服的障礙；況且，火災現場不僅僅有氰中毒之風險，更有懸浮微粒及自由基等其他傷害因子，同為先前技術不容易克服之處。

【0023】 再者，容易發生氰中毒環境更包括了特定職業的作業場所，例如電鍍、冶金、塑膠產業等工作現場，除了急性中毒之外，更須考量到作業人員長期暴露於潛在氰中毒之環境中，因此投藥的考量不僅是能在急性中毒階段進行治療，更須在進入該些作業場所前，能達到預防中毒之效果，這並非先前技術中以溶液注射形式容易達到的效果。

【0024】 本發明所提供的用於上呼吸道給藥之組成物及其方法，除了可應用於治療急性或慢性氰中毒，更可用於預防氰中毒的發生，以解決習知的氰中毒治療所遭遇的問題；此外，金屬螯合劑的添加可以切斷自由基的化學反應鏈，大幅度緩解人體組織細胞的氧化壓力；進一步更可搭配祛痰劑以促進黏液排出，排除掉懸浮微粒對於上呼吸道的刺激與阻塞，以保持呼吸道通暢。

【0025】 綜上，本發明所提供用於上呼吸道給藥之組成物及其方法，克服了現有技術中投予形式的限制，令使用者不論在一般情境、火災現場或微量氰環境下，均可以使組成物快速且低劑量的進入體內，達到防護與治療的效果。

【0026】 此外，由於本發明所提供的用於上呼吸道給藥之組成物在投藥階段不受現場環境、個體狀態之影響；必要時，通過霧化的形式供應個體吸入，經由個體肺部吸收直接進入血液或直接於上呼吸道及肺泡表面形成一保護層，以達火災傷害防護與治療之效果，同時兼顧了急性中毒之急救及長期暴露之預防。

【圖式簡單說明】

【0027】

圖 1A 係呈現一示例性的含氰化物氣體環境之桶槽；

圖 1B 係呈現一示例性的噴霧給藥方式。

【實施方式】

【0028】 本發明之一實施方式係提供一種用於上呼吸道給藥之組成物，其用於火災傷害治療及防護，其包含一氰化物解毒劑及一金屬螯合劑；在一些實施例中，該組成物包含 5 至 10 重量份之氰化物解毒劑，及 1 至 5 重量份之金屬螯合劑。

【0029】 在多個實施例中，氰化物解毒劑係選自由羥鈷胺(Hydroxocobalamin)、依地酸二鈷(Dicobalt edetate)、甲酰胺(Cobinamide)、水合羥乙酰胺(Aquohydroxocobinamide)、二硝基甲酰胺(Dinitrocobinamide)、高鐵血紅蛋白(Methemoglobin)、亞硝酸鈉(Sodium nitrite)、亞硝酸戊酯(Amyl nitrite)、二甲基氨基苯酚(dimethyl aminophenol)、硫代硫酸鈉(Sodium thiosulfate)及穀胱甘肽(Glutathione)所組成之群組；較佳地，該氰化物解毒劑包括羥鈷胺(Hydroxocobalamin)；具體地，該些氰化物解毒劑係通過與氰化物離子進行配位結合，從而中和掉氰化物離子之毒性，避免了氰化物離子與氧分子競爭血球細胞中二價鐵離子(Fe^{2+})，舉例來說，羥鈷胺(Hydroxocobalamin，維生素 B12a)其化學結構中心具有一鈷原子(cobalt)，其可與氰離子(CN^-)結合，從而形成氰鈷胺(cyanocobalamin)，即維生素 B12，其不具毒性並可隨水中排出體外；除此之外，羥鈷胺也可以快速地進入線粒體與氰化物結合，以恢復細胞正常的氧化代謝。

【0030】 在多個實施例中，該金屬螯合劑係選自由去鐵胺(deferoxamine)、去鐵酮(deferiprone)及易解鐵(deferasirox)所組成之群組；較佳地，該金屬螯合劑包括去鐵胺；具體來說，火災現場因高溫裂解而產生的大量自由基，在吸入人體後，與體內既有的金屬離子發生芬頓反應(Fenton's Reaction)，例如鐵離子或銅離子，從而促使了更多自由基的產生，對於體內組織、細胞產生更大的氧化壓力，進而造成自由基損傷(free radical damage)；為了能達到排除自由基所造成的傷害，該組成物中所包含之金屬螯合劑，例如去鐵胺，可以與自由基競爭血液中的鐵離子，從而阻斷自由基產生的連鎖反應，達到保護細胞免於氧化壓力的影響。

【0031】 進一步地，為了使該組成物能有效清除使用者吸入懸浮微粒等危害物質時，上呼吸道因刺激而產生的過多黏液，該組成物更包括了一祛痰劑，其係選自由碘化鉀(KI)、碘化甘油(Iodinated glycerol)、癰瘡木酚甘油醚(Glyceryl guaiacolate)、愈創甘油醚(Guaifenesin)、氨溴索(Ambroxol)、溴己新(Bromhexine)、乙醯半胱胺酸(N-Acetylcysteine)及溶菌酶(Lysozyme)所組成之群組；較佳者，該祛痰劑包括乙醯半胱胺酸；在多個實施例中，該組成物包含 5 至 10 重量份之氰化物解毒劑、1 至 5 重量份之金屬螯合劑及 5 至 10 重量份之祛痰劑。

【0032】 具體來說，祛痰劑係利用破壞雙硫鍵以使痰液黏度降低，以達到促進痰液排出之效果，以乙醯半胱胺酸(Acetylcysteine)為例，其具有硫醇基(-SH)，由於硫原子具有較大的 3s/3p 組成的混成軌域，而氫則為較小的 1s 軌域成鍵，是以硫-氫鍵結較弱很容易被氧化，使硫原子暴露出孤對電子，孤對電子即還原雙硫鍵並使其斷裂，降低了痰液的黏度；又例如溴己新(Bromhexine)，其刺激支氣管的黏液分泌並進一步地溶解黏液，減輕其黏度，且可活化纖毛上皮達到黏液排除的效果；再例如氨溴索(Ambroxol)，其為溴己新的一種活性代謝物，其同樣具有促進黏液排除及溶解分泌物的特性，加速呼吸道內部黏液的排除並減少黏液的滯留，增進排痰並可以改善呼吸狀況；同樣地，又例如溶菌酶(Lysozyme)，作為一種天然抗菌酶，其存在於人體分泌物例如眼淚、唾液等，通過位於溶菌酶蛋白序列第 35 位的穀氨酸 (Glu35) 及第 52 位的天門冬氨酸 (Asp52) 的側鏈，剪切受質的碳-氧鍵，進一步分解黏液並促使痰液排出；除了通過分解黏液的作用機制以外，部分的祛痰劑通過刺激上呼吸道表面細胞，例如肺部呼吸上皮細胞 (respiratory epithelium cells)，來達到快速的排出痰液之效果；又例如癰瘡木酚甘

油醪(Glyceryl guaiacolate)，其具有直接刺激支氣管分泌細胞並刺激個體本身的反射作用使痰稀釋。

【0033】 於本實施方式中，該組成物進一步包括一載體，以使該組成物能以多種不同劑型搭載有效成分進入人體，所述劑型可以是噴劑、吸入劑、滴劑，並不限於此，此外，吸入劑更可以是定量式吸入劑、噴霧式吸入劑或乾粉吸入劑等；該載體只要是對於有效成分具有適當溶解度之溶劑或溶液即可，並無特別限制；在多個實施例中，該載體包括離子水、二次水、超純水或緩衝液，其中，該緩衝液具有一緩衝劑係選自由磷酸鹽、三羥甲基甲胺基丙磺酸、二羥乙甘胺酸、三羥甲基胺基甲烷、三(羥甲基)甲基甘胺酸、4-羥乙基哌嗪乙磺酸、N-三(羥甲基)甲基-2-胺基乙磺酸、3-(N-嗎啡啉)乙磺酸、哌嗪-N,N'-二(2-乙磺酸)、二甲基胂酸、檸檬酸鈉及 2-嗎啡啉乙磺酸所組成群組。

【0034】 在多個實施例中，該組成物包含 5 至 10 重量份之氰化物解毒劑、1 至 5 重量份之金屬螯合劑、5 至 10 重量份之祛痰劑及 60 至 200 重量份之載體。

【0035】 除了用於火災現場人員身上，具揮發性的氰化物在各類職業作業場所中，對於現場作業人員同樣具有危害性；以氰化氫為例，其於攝氏 28 度以上的環境中容易揮發並溶解於水，氰化氫可以是由氰苷釋放入空氣中，而氰苷為一些經濟作物之天然成分，例如苦杏仁、高粱、木薯、皇帝豆、核果或竹筍等；以木薯為例，其根部含有亞麻酸酶，可分解氰苷並釋放氰醇，氰醇在低酸度的環境下解離產生氰化氫，最終導致木薯加工作業環境的氰濃度上升；是以，本發明所提供之上呼吸道給藥組成物在如上述潛在高濃度氰環境暴露的防護及治療方面，同樣能達到積極的作用，以降低該些作業環境中對於作業人員所導致職業傷

害；該潛在高濃度氰環境除了含氰苷作物加工作業，例如木薯加工、高粱加工或核果加工之外，更可列舉如攝影作業、電鍍作業、硫化氫之製造作業、煙燻劑作業、藥品製造業、造紙作業、染料作業、殺鼠劑作業、殺蟲劑作業、鼓風爐氣體製造作業、氰化物製造作業、硝酸製造作業、橡膠塑膠作業、合成纖維作業、皮革作業、農藥業、金銀加工作業、金屬表面硬化作業、纖維加印普魯士藍作業、冶金作業、骨骼抽取磷酸作業、有機氮化合物作業、蘇打製造作業、鑲金作業、製造生物化學武器作業、照明氣體製造作業或硝化纖維素燃燒作業，然不限於此。

【0036】 進一步地，為提高有效成分於該載體之溶解度，該組成物進一步可包括一酸鹼調和劑，以調節該組成物呈現弱鹼性，較佳地可調節該組成物於 pH 值介於 7 至 9 之間，更佳地 pH 值介於 7.5 至 8.5 之間；舉例而言，該酸鹼調和劑可以是檸檬酸、醋酸、磷酸、碳酸、鹽酸、酒石酸、馬來酸或氫氧化鈉，並不限於此。

【0037】 本發明之另一實施方式為一種由呼吸道給藥之方法，以達到火災傷害防護，其係於一時點投予如上所述之組成物至所需個體達一有效劑量，以抑制暴露於毒性氣體中該所需個體所受之傷害，其中，該時點係該所需個體暴露毒性氣體之前或該所需個體暴露於毒性氣體之後。

【0038】 於本實施方式中，該組成物之投放係主要面向火災現場人員或長期暴露於潛在氫中毒環境中之作業人員；其中，火災現場之毒性氣體為一種固態懸浮微粒及氣體之混合物，其中，氣體中具有自由基或氰化物等危害物質。

【0039】 於本實施方式中，該投予途徑包括生物液(biological fluid)吸收或黏膜吸收；在較佳實施例中，其投予方式包括以霧化器(nebulizer)將該組成物進

行霧化，並使所需個體通過口、鼻等途徑吸入，在上呼吸道中透過表層細胞直接吸收該組成物，或該組成物進入組織表面之生物液，例如組織液、黏液等，形成保護層，再由細胞將有效成分吸收；在該些實施例中，進入表面生物液或於黏膜表層停留之該組成物，將形成一保護層以使所需個體吸入濃煙之有害物質後，得以在表層達到中和效果，而進入血液循環的部分則可進一步的中和血液循環中的有害物質，例如氰離子，從而達到防護與治療之效果；在另一些實施例中，當該組成物包括了該祛痰劑，該祛痰劑將可通過降低黏液黏度、刺激肺部呼吸上皮細胞等方式促使黏液排出體外，以清除吸入之懸浮微粒。

【0040】 於本實施方式中，該所需個體包含哺乳動物，該哺乳動物可列舉人類、猴、小鼠、大鼠、兔、犬、貓、牛、馬、豬、羊等；須說明的是，所謂的有效劑量可依據各類哺乳動物之體型、體重、體表面積、肺葉體積、肺泡面積等基準進行計算，以噴霧化的劑型為例，可依據投藥對象之肺葉體積(lung volume)計算所需劑量，例如小鼠肺葉體積平均約為 1 毫升，為了令足量的氰化物解毒劑覆蓋於肺泡及上呼吸道表面，C57BL/6 小鼠需重複吸食劑量介於 25 至 125 毫克/公升($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)之該組成物達 1 至 2 分鐘，以獲得防護或治療效果，前述劑量區間係考量個體差異而設置；另一方面，以成年人類為例，需至少令 10 至 30 毫克之氰化物解毒劑進入體內，成年人類需重複吸食劑量介於 50 至 300 毫克/公升($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)之該組成物達 1 至 2 分鐘，以達到防護上呼吸道免於氰化物、自由基等危害物質之傷害。

【0041】 在實施上述給藥的時點方面，以火災現場人員為例，在進入火場前 3 至 5 分鐘吸食該組成物達有效劑量，可以預期氰化物解毒劑、金屬螯合劑在

上呼吸道的組織表面、黏膜層、肺泡組織表面等區域形成保護層，並在接下來的 1 至 2 小時內達到中和氰化物及阻斷自由基生成等防護效果，降低火災現場人員因吸入煙霧而導致急性中毒或不可逆之呼吸道受損；同樣地，在其他潛在氰中毒環境中的作業人員，亦可以在進入作業現場之前吸食如上述之組成物達有效劑量，或在離開作業現場後 1 至 2 小時內吸食該組成物以達到逆轉氰中毒之效果。

【0042】 在一些具體的示例中，所需個體暴露於 50 至 500ppm 氰化物環境之前，以 25 至 125 毫克/公升($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)之劑量投予該上呼吸道組成物，以達到防護其上呼吸道之效果及增進其暴露後存活率之效果；在另一些示例中，所需個體暴露於 180 至 460ppm 氰化物環境之前，以 25 至 125 毫克/公升($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)之劑量投予該上呼吸道組成物，以達到防護其上呼吸道及增進其暴露後存活率之效果；於該些示例中，該上呼吸道組成物以霧化之形式供該所需個體吸入，吸入時間達 1 至 2 分鐘，所需個體暴露於該些氰化物環境中達 1 至 45 分鐘。

【0043】 以下列舉數個實施例及實驗例以更具體說明本發明之實施方式及其技術效果，但本發明當不因其等而受到任何限定。

【0044】 小鼠存活率測試

【0045】 取一25公升容量之桶槽，並於桶槽中燃燒科技泡棉以產生氰化物氣體，接著利用針筒自桶槽內提取出50毫升之氰化物氣體，再打入1250毫升之空瓶內稀釋氰化物氣體並以檢測儀偵測，以換算桶槽內氰化物實際濃度。

【0046】 當桶槽內氰化物含量達 $189.8\pm 5.8\text{ppm}$ 時，將30隻C57BL/6小鼠先後置入桶槽內，再灌入2公升之 95%氧氣以供C57BL/6小鼠基本耗氧需求；請參閱圖1A，其為後續實驗例中實施氰化物暴露桶槽之具體示例；再請參閱表1，其說明本次存活率測試條件及初步測試結果，獲悉C57BL/6小鼠之氰化物致死量，

於氰化物含量 $189.8\pm5.8\text{ppm}$ 的環境下，在C57BL/6小鼠吸入氰化物達30分鐘、45分鐘、60分鐘後，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，後續觀察之存活率分別為62.5%、37.5%、0.0%。

【0047】 另一方面，測試ICR小鼠之存活率；當桶槽內氰化物含量達 $302.8\pm10.7\text{ppm}$ 時，將41隻ICR小鼠先後置入桶槽內，再灌入2公升之95%氧氣以供ICR小鼠基本耗氧需求；請繼續參閱表1，下方欄位說明存活率測試條件及初步測試結果，獲悉ICR小鼠之氰化物致死量，於氰化物含量 $302.8\pm10.7\text{ppm}$ 的環境下，在ICR小鼠吸入氰化物5分鐘、7.5分鐘、10分鐘後，觀察ICR小鼠死亡率達20%後移出桶槽，後續觀察之存活率分別為46.7%、37.5%、0.0%。

表1								
品系	性別	週齡 (週)	體重 (公克)	氰化物 濃度 (ppm)	暴露時間 (分鐘)	總隻 數	存活 隻數	存活率 (%)
C57BL/6	雄性	8至9	21.7 ± 0.2	189.8 ± 5.8	60	10	0	0.0
					45	16	6	37.5
					30	15	7	62.5
ICR	雄性	8至9	30.6 ± 0.2	302.8 ± 10.7	10	6	0	0.0
					7.5	8	3	37.5
					5	16	10	46.7

【0048】 實施例1

【0049】 以1毫升的無菌水、25毫克之羥鈷胺、1毫克之去鐵胺混合配製用於上呼吸道給藥之組成物。

【0050】 實施例2

【0051】 以1毫升的無菌水、125毫克之羥鈷胺、5毫克之去鐵胺混合配製用於上呼吸道給藥之組成物。

【0052】 比較例1

【0053】 以1毫升的無菌水混合25毫克之羥鈷胺配製羥鈷胺水溶液。

【0054】 比較例2

【0055】 以1毫升的無菌水混合5毫克之去鐵胺配製去鐵胺水溶液。

【0056】 實驗例1

【0057】 於實驗例1中，比較C57BL/6小鼠控制組及實驗組於氰化物含量184至189.8ppm環境中暴露24至39分鐘後的存活情況，並計算分別以無菌水、實施例1、實施例2、比較例1處置後小鼠之存活率提升效果。

【0058】 於暴露前，放置小鼠於容量1公升之桶槽內，並以霧化器霧化1毫升之無菌水、實施例1、實施例2、比較例1、比較例2供小鼠吸食，請參閱圖1B，其為小鼠吸食霧化劑之具體示例；其中，控制組小鼠僅吸食霧化之無菌水，而實驗組小鼠則分別吸食霧化之實施例1、實施例2、比較例1與比較例2；待小鼠各自吸食1至2分鐘後，暴露小鼠於含氰化物之桶槽中達45分鐘後，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，並持續觀察24小時，實驗結果紀錄如表2。

【0059】 由表2可見，吸食了霧化之實施例1或實施例2之C57BL/6小鼠，相較於控制組，其存活率分別提升達到22.0%及80.0%，而吸食了比較例1或比較例2之小鼠其存活率相較於控制組並無任何顯著提升。

表2							
	性別	週齡 (週)	體重 (公克)	氰化物濃 度 (ppm)	暴露時間 (分鐘)	存活率提升 (%)	
實施例1	雄性	8	21.8 ±0.2	185.2 ±5.5	24.2±7.2	控制組	0.00
						實驗組	22.0
實施例2	雄性	8	20.6 ±0.2	184	34	控制組	0.00
						實驗組	80.0
比較例1	雄性	8	20.8±0.3	184	39	控制組	0.00
						實驗組	0.00
比較例2	雄性	8	21.5±0.4	189.8±5.8	30.5±14.5	控制組	0.00
						實驗組	0.00

【0060】 實驗例2

【0061】 於實驗例2中，比較ICR小鼠控制組及實驗組於氰化物含量273至320ppm環境中暴露4.5至6分鐘後的存活情況，並計算分別以無菌水、實施例1、比較例1、比較例2處置後小鼠存活率之提升效果。

【0062】 於暴露前，控制組小鼠僅吸食霧化之無菌水，而實驗組小鼠則分別吸食霧化之實施例1、比較例1與比較例2，其吸食之實施方式同實驗例1，於此不再贅述；待各自吸食1至2分鐘後，暴露小鼠於含氰化物之桶槽中達5分鐘後，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，並持續觀察24小時，實驗結果紀錄如表3。

【0063】 由表3可見，吸食了實施例1之ICR小鼠，相較於控制組其存活率提升達50.0%，吸食了比較例1之ICR小鼠其存活率相較於控制組僅提升了20.0%，而吸食了比較例2之ICR小鼠其存活率相較於控制組下降了10.0%。

表3							
		週齡	體重	氰化物	暴露時間		
		(週)	(公克)	濃度	(分鐘)	存活率提升 (%)	
				(ppm)			
實施例1	雄性	10至11	37.4 ±2.0	273 ±23.7	5.3±0.7	控制組	0.00
						實驗組	50.0
比較例1	雄性	8	30.0±0.2	320	4.5	控制組	0.00
						實驗組	20.0
比較例2	雄性	8	31.3±0.2	277.2±8.1	5	控制組	0.00
						實驗組	-10.0

【0064】 實驗例3

【0065】 於實驗例3中，觀察以靜脈注射(Intravenous injection，IV)實施例1之ICR小鼠於含氰化物環境中暴露後的存活情況；於暴露前，控制組小鼠僅注射無菌水，而實驗組小鼠則注射以0.1毫升實施例1之組成物，其後暴露小鼠於含氰化物之桶槽中達4.5分鐘，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，並持續觀察24小時，實驗結果紀錄於表4；由表4可見，以靜脈注射實施例1之ICR小鼠相較於控制組其存活率僅提升20%，遠低於實驗例2所達到的功效。

表4

ICR小鼠-靜脈注射 (Intravenous injection)							
	性別	週齡 (週)	體重 (公克)	氰化物 濃度 (ppm)	暴露時 間 (分鐘)	存活率提升 (%)	
實施例1	雄性	9至10	36.5±0.4	319.7	4.5	控制組	0.00
						實驗組	20.0

【0066】 實驗例4

【0067】 於實驗例4中，觀察以肌肉注射(Intramuscular injection，IM)實施例1之ICR小鼠於含氰化物環境中暴露後的存活情況；於暴露前，控制組小鼠僅注射無菌水，而實驗組小鼠則注射以1毫升5倍稀釋之實施例1組成物，其後暴露小鼠於含氰化物之桶槽中達6分鐘，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，並持續觀察24小時，實驗結果紀錄於表5；由表5可見，以肌肉注射實施例1之ICR小鼠其存活率與控制組相比下並無明顯提升，同樣無法達到如實驗例2所獲得之功效。

表5

ICR小鼠-肌肉注射 (Intramuscular injection)							
	性別	週齡 (週)	體重 (公克)	氰化物 濃度 (ppm)	暴露 時間 (分鐘)	存活率提升 (%)	
實施例1	雄性	9至10	39.0±1.1	305.9	6	控制組	0.00
						實驗組	0.00

【0068】 實驗例5

【0069】 於實驗例5中，比較ICR小鼠控制組及實驗組於氰化物含量達460ppm的環境中暴露1至2分鐘後的存活情況，並計算分別以無菌水、實施例1處置後小鼠存活率之提升效果。

【0070】 於暴露前，控制組小鼠僅吸食霧化之無菌水，而實驗組小鼠則吸食霧化之實施例1，其吸食之實施方式同實驗例1，於此不再贅述；待各自吸食1

至2分鐘後，暴露小鼠於含氰化物之桶槽中達5分鐘後，觀察小鼠死亡率達20%後移出桶槽，並持續觀察24小時，實驗結果紀錄如表6。

【0071】 由表6可見，不論吸食了無菌水或實施例1之ICR小鼠，均無任何小鼠於移出桶槽24小時後存活。

表6							
		週齡	體重	氰化物 濃度	暴露時間	存活率提升 (%)	
性別		(週)	(公克)	(ppm)	(分鐘)		
實施例1	雄性	8	30.0±0.2	460	1至2	控制組	0.00 (無存活)
						實驗組	0.00 (無存活)

【0072】 由前述實驗例1至4可見，本發明所提供的上呼吸道給藥組成物，在經過霧化處理後由小鼠吸食，達到了提升小鼠暴露於氰化物環境中的存活率，且相較於僅投予氰化物解毒劑，以氰化物解毒劑搭配金屬螯合劑之複方於小鼠身上均有效的提升了其存活率；此外，僅投予金屬螯合劑不止無法提升小鼠之存活率，更造成小鼠於暴露於氰化物環境後的存活率下降，其對於小鼠在氰化物環境中的防護效果顯然具有負面影響；以上實驗說明了，本發明所提供之上呼吸道給藥組成物，不僅僅以氰化物解毒劑達到了防護及治療效果，更在搭配了金屬螯合劑的複方劑型下，進一步顯著的提升了小鼠曝露於氰化物環境中的防護與治療效果。

【0073】 本發明所提供之用於上呼吸道給藥之組成物及其給藥方法，克服了現有技術中以溶液注射的限制，僅需要通過霧化的方式供應個體吸入；不僅能快速進入個體血液循環，更令個體得在一般情境、火災現場或散布有微量氰的環境下使用；更甚者，可以在相對低劑量的條件下達到防護個體免受火災現場之煙霧傷害，除了中和氰化物令使用者免於急性缺氧外，更可阻斷自由基進入人體後的連鎖反應，降低人體過氧化之壓力，保存肺部組織與上呼吸道之完整性，更

可在上呼吸道或肺泡表面形成保護層，用以阻絕煙霧中危害物質入侵人體；換言之，本發明所提供的組成物可以在暴露於火災現場或潛在氰中毒環境之前，供使用者先行吸入以保護上呼吸道，而在暴露於前述危害環境後，本發明所提供之組成物更可以快速地進入體內達到氰化物中和以及自由基生產鏈之阻斷，更可以促進黏膜將煙霧中所含之懸浮微粒排出體外，同時兼顧了急性中毒之急救及暴露前預防等積極效果。

【0074】 惟以上所述者，僅為本發明之較佳實施例，並不能以此限定本發明實施之範圍；故，凡依本發明申請專利範圍及說明書內容所做之簡單的等效改變與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋之範圍內。

【符號說明】

【0075】

(無)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於上呼吸道給藥之組成物，其為一吸入劑，用於火災傷害治療及防護，其包含：

一氰化物解毒劑，其係選自由羥鈷胺(Hydroxocobalamin)、依地酸二鈷(Dicobalt edetate)、甲酰胺(Cobinamide)、水合羥乙酰胺(Aquohydroxocobinamide)、二硝基甲酰胺(Dinitrocobinamide)、高鐵血紅蛋白(Methemoglobin)、亞硝酸鈉(Sodium nitrite)、亞硝酸戊酯(amyI nitrite)、二甲基氨基苯酚(dimethyl aminophenol)及硫代硫酸鈉(Sodium thiosulfate)所組成之群組；及

一金屬螯合劑，其係選自由去鐵胺(deferoxamine)、去鐵酮(deferiprone)及易解鐵(deferasirox)所組成之群組，其中，該吸入劑為定量式吸入劑、噴霧式吸入劑或乾粉吸入劑。

【請求項2】 如請求項1所述之組成物，其中，該氰化物解毒劑包括羥鈷胺(Hydroxocobalamin)，該金屬螯合劑包括去鐵胺(deferoxamine)。

【請求項3】 如請求項1所述之組成物，其進一步包括一載體，該載體包括離子水、二次水、超純水或緩衝液，其中，該緩衝液具有一緩衝劑係選自由磷酸鹽、三羥甲基胺基丙磺酸、二羥乙甘胺酸、三羥甲基胺基甲烷、三(羥甲基)甲基甘胺酸、4-羥乙基哌嗪乙磺酸、N-三(羥甲基)甲基-2-胺基乙磺酸、3-(N-嗎啡啉)乙磺酸、哌嗪-N,N'-二(2-乙磺酸)、二甲基胍酸、檸檬酸鈉及2-嗎啉乙磺酸所組成群組。

【請求項4】 如請求項1所述之組成物，其進一步包括一祛痰劑，其選自由碘化鉀(KI)、碘化甘油(iodinated glycerol)、愈瘡木酚甘油醚(glyceryl guaiacolate)、愈創甘油醚(guaifenesin)、氨溴索(Ambroxol)、溴己新(Bromhexine)、乙醯半胱胺酸

(N-Acetylcysteine)及溶菌酶(Lysozyme)所組成之群組。

【請求項5】如請求項4所述之組成物，其進一步包括一載體，該載體包括離子水、二次水、超純水或緩衝液，其中，該緩衝液具有一緩衝劑係選自由磷酸鹽、三羥甲基甲胺基丙磺酸、二羥乙甘胺酸、三羥甲基胺基甲烷、三(羥甲基)甲基甘胺酸、4-羥乙基哌嗪乙磺酸、N-三(羥甲基)甲基-2-胺基乙磺酸、3-(N-嗎啡啉)乙磺酸、哌嗪-N,N'-二(2-乙磺酸)、二甲基胍酸、檸檬酸鈉及2-嗎啡啉乙磺酸所組成群組。

【請求項6】如請求項1所述之組成物，其進一步用於潛在高濃度氰環境暴露之防護及治療。

【請求項7】一種上呼吸道給藥之組成物用於製備達到火災傷害防護之組合物的用途，其包括於一時點投予該組合物至所需個體達一有效劑量，以抑制暴露於毒性氣體中該所需個體所受之傷害，其中，該組成物係如請求項1至6任一項所述之組成物，該時點係該所需個體暴露毒性氣體之前或該所需個體暴露於毒性氣體之後。

【請求項8】如請求項7所述之用途，其中，該毒性氣體包括懸浮微粒、自由基或氰化物。

【請求項9】如請求項7所述之用途，其中，該投予途徑包括以25至300毫克/公升之該組成物供所須個體吸食達1至2分鐘，以使該組成物通過生物液(biological fluid)吸收或黏膜吸收。

【請求項10】如請求項7所述之用途，其中，該所需個體包含哺乳動物。

【發明圖式】



圖1A



圖1B