



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1960759 B

(45) 授权公告日 2011.07.13

(21) 申请号 200580017685.X

A61P 11/08 (2006.01)

(22) 申请日 2005.05.31

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

P200401312 2004.05.31 ES

WO 03/087094 A2, 2003.10.23, 说明书第 1 页第 14-31 行, 权利要求 1, 32, 33.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.11.30

WO 03/000241 A2, 说明书第 1 页第 30 行至第 2 页 36 行, 权利要求 1-5.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/005841 2005.05.31

CN 1487938 A, 2004.04.07, 说明书第 1 页第 18-34 行, 权利要求 1, 33-36.

(87) PCT 申请的公布数据

WO2005/115467 EN 2005.12.08

WO 2004/074246 A2, 2004.09.02, 全文.

US 2004/0167167 A1, 2004.08.26, 说明书第 1 页第 8 段至第 3 页第 68 段.

(73) 专利权人 阿尔米雷尔有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

WO 02/38154 A1, 2002.05.16, 全文.

CN 1373760 A, 2002.10.09, 说明书第 1 页第 1-21 行, 权利要求 1、20、33-35, 实施例 44.

(72) 发明人 若尔迪·格拉斯埃斯卡赫多

赫苏斯·列那斯卡尔沃

哈米什·赖德 皮奥·奥维斯迪亚士

赵海燕, 潘莉, 冀蕾, 程卯生, 沈建民. 抗哮喘药物 β_2 受体激动剂的研究进展. 中国药物化学杂志 14 3. 2004, 14(3), 187-192.

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 姜建成 张广育

王屏等. 支气管哮喘的药物治疗进展. 中国药师 7 1. 2004, 7(1), 11-13.

茹建华. 哮喘药物治疗新进展. 安徽医药 8 2. 2004, 8(2), 83-84.

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

审查员 张溪

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 3 页

(54) 发明名称

含有抗毒蕈碱剂和 β -肾上腺素激动剂的联用药物

(57) 摘要

包含 (a) β_2 激动剂和 (b) M3 毒蕈碱受体拮抗剂的组合, 所述 M3 毒蕈碱受体拮抗剂是具有阴离子 X 的盐形式的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷, 所述阴离子 X 是一价或多价酸的药物可接受的阴离子。

1. 包含 (a) $\beta 2$ 激动剂和 (b) M3 毒蕈碱受体拮抗剂的联用药物, 所述 M3 毒蕈碱受体拮抗剂是具有阴离子 X 的盐形式的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷, 所述阴离子 X 是一价或多价酸的药物可接受的阴离子。

2. 如权利要求 1 所述的联用药物, 其中所述 M3 毒蕈碱受体拮抗剂 (b) 是 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物。

3. 如权利要求 1 所述的联用药物, 其中所述 $\beta 2$ 激动剂是长效 $\beta 2$ 激动剂。

4. 如权利要求 1 所述的联用药物, 其中所述 $\beta 2$ 激动剂选自任意地以外消旋化合物、对映体、非对映体及其混合物, 以及任意地其药物可接受的酸加成盐形式的 arformoterol、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、多培沙明、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、nolomirole、奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、(R, R)-福莫特罗、茶丙特罗、利托君、rimoterol、沙丁胺醇、沙美特罗、sibenaedet、磺酰特罗、特不他林、妥布特罗、GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149。

5. 如权利要求 4 所述的联用药物, 其中所述 $\beta 2$ 激动剂选自任意地以外消旋化合物、对映体、非对映体及其混合物, 以及任意地其药物可接受的酸加成盐形式的福莫特罗、沙美特罗和 QAB-149。

6. 如权利要求 5 所述的联用药物, 其中所述 $\beta 2$ 激动剂是富马酸福莫特罗。

7. 如权利要求 5 所述的联用药物, 其中所述 $\beta 2$ 激动剂是沙美特罗昔萘酸酯。

8. 如权利要求 1 所述的联用药物, 其特征在于所述活性成分 (a) 和 (b) 形成单一药物组合物的一部分。

9. 如权利要求 1 所述的联用药物, 其还包括 (c) 另一活性化合物, 所述活性化合物选自 (i) PDE IV 抑制剂, (iib) 皮质类固醇, (iii) 白细胞三烯 D4 拮抗剂, (iv) egfr- 激酶抑制剂, (v) p38 激酶抑制剂和 (vi) NK1 受体激动剂。

10. 如权利要求 9 所述的联用药物, 其中所述活性化合物 (c) 选自 (i) PDE IV 抑制剂和 (ii) 皮质类固醇。

11. (a) 权利要求 1 和权利要求 3 至 7 中任一权利要求定义的 $\beta 2$ 激动剂和 (b) 权利要求 1 或 2 定义的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂在制备药物中的用途, 所述药物用于同时、协同、分别或顺序地使用来治疗患者中应答 M3 拮抗作用的呼吸系统疾病。

12. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述呼吸系统疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

13. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述患者患有已经存在的心脏病。

14. 如权利要求 11 所述的用途, 其中所述患者患有由心动过速而加重的病症。

15. 包含 (a) 权利要求 1 和权利要求 3 至 7 中任一权利要求定义的 $\beta 2$ 激动剂和 (b) 权利要求 1 或 2 定义的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂的产品, 其作为组合的制剂在治疗患有或易感于权利要求 11 或 12 定义的呼吸系统疾病的患者中同时、协同、分别或顺序地使用。

16. 如权利要求 15 所述的产品, 其还包括权利要求 9 或 10 定义的活性化合物 (c)。

17. 一种试剂盒, 该试剂盒包含 (b) 权利要求 1 或 2 定义的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂和 (a) 权利要求 1 和权利要求 3 至 7 中任一权利要求定义的 $\beta 2$ 激动剂, 其用于治疗患有或易感

于权利要求 11 或 12 定义的呼吸系统疾病的患者。

18. 如权利要求 17 所述的试剂盒,其还包括权利要求 9 或 10 定义的活性化合物 (c)。

19. 含有 (b) 权利要求 1 或 2 定义的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂和 (a) 权利要求 1 和权利要求 3 至 7 中任一权利要求定义的 β 2 激动剂的包装,其用于在治疗权利要求 11 或 12 定义的呼吸系统疾病中同时、协同、分别或顺序地使用。

20. 如权利要求 19 所述的包装,其还包括权利要求 9 或 10 定义的活性化合物 (c)。

含有抗毒蕈碱剂和 β - 肾上腺素激动剂的联用药物

[0001] 本发明涉及某些抗毒蕈碱剂和 β - 肾上腺素激动剂的新联用药物及其在治疗呼吸系统病症中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] β - 肾上腺素激动剂, 尤其 β 2- 肾上腺素激动剂和抗毒蕈碱剂, 尤其是 M3 毒蕈碱受体, 是两类用于治疗诸如哮喘或慢性阻塞性肺病 (COPD) 的呼吸系统病症的药物。

[0004] 已知这两类药物可以联用。国际专利申请 W00238154 和 W003000241 公开了这些联用药物的一些实例。

[0005] 已知活性成份通过不同生理学途径起作用的药物的联用在治疗上是有效的。因为使用低浓度的每一活性成份, 所述联用药物可以实现治疗上的有益效果, 所以经常会出现治疗上的优势。这可以降低药物的副作用。因此, 可以组方所述联用药物, 以便使每一活性成份在除了疾病的靶细胞以外的细胞中以亚临床浓度出现。

[0006] 虽然有了上面的讨论, 在治疗呼吸系统病症中联合使用的 M3 毒蕈碱受体的已知拮抗剂和 β - 肾上腺素激动剂的联用药物已知对心脏具有不想要的影响。心脏细胞与呼吸道中的细胞以相同的方式对易感于已知的 M3 拮抗剂和 β - 肾上腺素激动剂。当联合使用这两类药物时, 心脏的副作用更加突出和常见。因此, 使用已知的 M3 拮抗剂和 β - 肾上腺素激动剂的联用药物涉及不期望的心脏副作用, 例如心动过速、心悸、与心绞痛相似的病症和心律不齐, 因此限制了这样的联用药物的治疗价值, 尤其是在患有潜在心脏疾病的病患中的治疗价值。

[0007] 发明说明

[0008] 令人吃惊的是, 现在发现, 与本领域中所提出的联用药物相比, M3 抗毒蕈碱的某些特定拮抗剂 (此后指本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂) 和 β 2- 肾上腺素激动剂 (此后指 β 2- 激动剂) 的联用药物产生了显著小的心脏副作用, 例如心动过速, 但是在呼吸道中仍然保持强大的活性。

[0009] 因此, 本发明提供包括 (a) β 2 激动剂和 (b) M3 毒蕈碱受体拮抗剂的联用药物, 其中所述 M3 毒蕈碱受体拮抗剂是具有阴离子 X 的盐形式的 3(R)-(2- 羟基 -2,2- 二噁吩 -2- 基乙酰氧基)-1-(3- 苯氧基丙基)-1- 氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷, 所述阴离子 X 是一价或多价酸的药物可接受的阴离子。

[0010] 一价或多价酸的药物可接受的阴离子的实例为来自无机酸或有机酸的阴离子, 所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸, 所述有机酸例如甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸或马来酸。此外, 也可以使用上述酸的混合物。

[0011] 典型地, M3 毒蕈碱受体拮抗剂是 3(R)-(2- 羟基 -2,2- 二噁吩 -2- 基乙酰氧基)-1-(3- 苯氧基丙基)-1- 氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物。

[0012] 通常所述联用药物含有形成单一药物组合物的一部分的活性成份 (a) 和 (b)。

[0013] 为了避免不确定性, 上述通式和术语 3(R)-(2- 羟基 -2,2- 二噁吩 -2- 基乙酰氧基)-1-(3- 苯氧基丙基)-1- 氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷意思是包括例如在水溶液中的解离、部分解离或未解离形式的盐。化合物的不同的盐可以以溶剂化物形式存在, 即水合物形式, 并

且本发明的范围也包括所有这些形式。此外,在本发明的范围内,化合物的不同的盐和溶剂化物可以以无定形形式或不同的多晶型物的形式存在。

[0014] 本发明还提供了包括 (a) β 2 激动剂和 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂的产品,所述产品作为组合的制剂在治疗人或动物患者中同时、分别或顺序地使用。典型地,所述产品在治疗人或动物患者的应答 M3 拮抗作用的呼吸系统疾病中同时、分别或顺序地使用。所述呼吸系统疾病是哮喘、急性或慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病 (COPD)、支气管高反应性或鼻炎,尤其是哮喘或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0015] 本发明还提供 (a) β 2 激动剂和 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂在制备药物中的用途,所述药物在治疗人或动物患者的所述呼吸系统疾病中同时、分别或顺序地使用。

[0016] 本发明还提供 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂在制备药物中的用途,所述药物在治疗人或动物患者的所述呼吸系统疾病中与 (a) β 2 激动剂同时、分别或顺序使用。

[0017] 本发明还提供 (a) β 2 激动剂在制备药物中的用途,所述药物用于通过与 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂同时、协同、分别或顺序共给药来治疗人或动物患者的所述呼吸系统疾病。

[0018] 通常所述呼吸系统疾病是哮喘或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0019] 通常所述人类或动物病患患有已经存在的心脏病或由心动过速而加重的病症,例如患有已经存在的心律失常、低血压或高血压、心绞痛或与心绞痛相似的病症、心肌梗塞史、冠心病的病患或老年病患。优选所述患者是人。

[0020] 本发明还提供药物组合物,其包括 (a) β 2 激动剂;和 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂以及 (c) 药物可接受载体或稀释剂。

[0021] 本发明还提供试剂盒 (kit of parts),其包括 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂以及说明书,所述说明书用于指导与 (a) β 2 激动剂同时、协同、分别或顺序地联合使用来治疗患有或易感于所述呼吸系统疾病的人或动物患者。

[0022] 本发明还提供包装 (package),其包括 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂和 (a) β 2 激动剂,以同时、协同、分别或顺序使用来治疗所述呼吸系统疾病。

[0023] 本发明还提供如上述的联用药物、产品、试剂盒或包装,其中这样的联用药物、产品、试剂盒或包装还包括 (c) 另一活性化合物,其选自 (i) PDE IV 抑制剂, (ii) 皮质类固醇, (iii) 白细胞三烯 D4 拮抗剂, (iv) egfr 激酶抑制剂, (v) p38 激酶抑制剂和 (vi) NK1 受体激动剂,用于同时、分别或顺序地使用。通常另外的活性化合物 (c) 选自 (i) PDE IV 抑制剂和 (ii) 皮质类固醇。

[0024] 本发明的实施方案中,所述联用药物、产品、试剂盒或包装包括作为单独活性化合物的 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂和 (a) β 2 激动剂醇。

[0025] 本发明的一个实施方案为 (b) 本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂和 (a) β 2 激动剂而无任何其它活性化合物在制备药物中的用途,所述药物用于同时、协同、分别或顺序地使用来治疗人或动物患者中的呼吸系统疾病。

[0026] 在本发明的联用药物中使用的优选的 β 2- 激动剂是:任意地以外消旋化合物、对映体、非对映体及其混合物,以及任意地其药物可接受的酸加成盐形式的 arformoterol、班部特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、多培沙明、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、新异丙肾上腺素、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢

君、metaprotenerol、nolomirole、奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、茶丙特罗、利托君、rimoterol、沙丁胺醇、沙甲胺醇、沙美特罗、sibenalet、sotenerot、磺酰特罗、特布他林、噻拉米特、妥布特罗、GSK-597901、GSK-159797、GSK-678007、GSK-642444、GSK-159802、HOKU-81、(-)-2-[7(S)-[2(R)-羟基-2-(4-羟基苯基)乙氨基]-5,6,7,8-四氢-2-萘氧基]-N,N-二甲基乙酰胺盐酸一水合物、carmoterol、QAB-149 以及 5-[2-(5,6-二乙基二氢化茛-2-基氨基)-1-羟乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮、4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯乙氧基)丙基]磺酰}乙基]氨基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮、1-(2-氟-4-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧苄基氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧-4H-1,4-苯并噻嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲氨基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧-4H-1,4-苯并噻嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧苄基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧-4H-1,4-苯并噻嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧苄基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧-4H-1,4-苯并噻嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧苄基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁氨基}乙醇、5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙氨基丁基)-2H-1,4-苯并噻嗪-3-(4H)-酮、1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔丁氨基)乙醇以及 1-(4-乙氧羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-叔丁氨基)乙醇。

[0027] 在本发明的联用药物中使用的优选的 β 2-激动剂是：任意地以外消旋化合物、对映体、非对映体及其混合物，以及任意地其药物可接受的酸加成盐形式的 arformoterol、班部特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、多培沙明、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、nolomirole、奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、(R,R)-福莫特罗、茶丙特罗、利托君、rimoterol、沙丁胺醇、沙美特罗、sibenalet、磺酰特罗、特布他林、妥布特罗、GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149。

[0028] 因为本发明的 M3 拮抗剂具有长的作用持续时间，所以优选将其与长效 β 2-激动剂（也被称为 LABAs）联用。因此，联用的药物可以每天给药一次。

[0029] 尤其优选的 LABAs 是任意地以外消旋化合物、对映体、非对映体及其混合物，以及任意地其药物可接受的酸加成盐形式的福莫特罗、沙美特罗和 GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149。更优选的是沙美特罗、福莫特罗和 QAB-149。还更优选的是沙美特罗和福莫特罗，尤其是沙美特罗昔萘酸酯和富马酸福莫特罗。

[0030] 可以考虑下列合适的酸的实例来生成 β 2-激动剂的酸加成盐：氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、醋酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、马来酸和三氟醋酸。此外，也可以使用上述酸的混合物。

[0031] 本发明的优选实施方案是本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂与选自福莫特罗、沙美特罗和 GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149 的 LABA 的联用药物。

[0032] 本发明尤其优选的实施方案是本发明的 M3 毒蕈碱受体拮抗剂与选自福莫特罗、沙美特罗和 GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149 的 LABA 的联用药物。

[0033] 本发明的另一实施方案是 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物这一 M3 拮抗剂与选自福莫特罗、沙美特罗和 GSK-597901、GSK-159797、KUL-1248、TA-2005 和 QAB-149 的 LABA 的联用药物。

[0034] 根据本发明一个实施方案,所述 $\beta 2$ 激动剂是福莫特罗,尤其是富马酸福莫特罗。

[0035] 根据本发明另一实施方案,所述 $\beta 2$ - 激动剂是沙美特罗,尤其是 沙美特罗昔萘酸酯。

[0036] 本发明的联用药物可以任选地包括一种或多种已知可以用于治疗呼吸系统疾病的另外的活性物质,例如 PDE4 抑制剂、 $\beta 2$ 激动剂或糖皮质激素、白细胞三烯 D4 拮抗剂、egfr 激酶抑制剂、p38 激酶抑制剂和 / 或 NK1 受体拮抗剂。

[0037] 可以与 M3 拮抗剂和 $\beta 2$ - 激动剂联用的合适的 PDE4 抑制剂的实例是登布茶碱、咯利普兰、西潘茶碱、阿罗茶碱、非明司特、吡拉米司特、mesopram、羟戊丁氨酯、lirimilast、罗氟司特、西洛司特、6-[2-(3,4- 二乙氧苯基) 噻唑 -4- 基] 吡啶 -2- 羧酸、(R)-(+)-4-[2-(3- 环戊氧基 -4- 甲氧苯基)-2- 苄乙基] 吡啶、N-(3,5- 二氯 -4- 吡啶基)-2-[1-(4- 氟苄基)-5- 羟基 -1H- 吡啶 -3- 基]-2- 氧乙酰胺、9-(2- 氟苄基)-N6- 甲基 -2-(三氟甲基) 腺嘌呤、N-(3,5- 二氯 -4- 吡啶基)-8- 甲氧喹啉 -5- 羧酰胺、N-[9- 甲基 -4- 氧 -1- 苄基 -3,4,6,7- 四氢吡咯并 [3,2,1-jk] [1,4] 苯并二氮卓 -3(R)- 基] 吡啶 -4- 羧酰胺、3-[3-(环戊氧基)-4- 甲氧苄基]-6-(乙氨基)-8- 异丙基 -3H- 嘌呤盐酸化物、4-[6,7- 二乙氧基 -2,3- 双(羟甲基) 萘 -1- 基]-1-(2- 甲氧乙基) 吡啶 -2(1H)- 酮、2- 甲酯基 -4- 氰基 -4-(3- 环丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基) 环己烷 -1- 酮、顺 [4- 氰基 -4-(3- 环丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基) 环己烷 -1- 醇、ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45):Abst 2557) 以及 PCT 专利申请号 W003/097613 和 PCT/EP03/14722 以及西班牙专利申请号 P200302613 中声明的化合物。

[0038] 可以与 M3 拮抗剂和 $\beta 2$ - 激动剂联用的合适的皮质类固醇和糖皮质激素的实例是:强的松、甲泼尼龙、地塞米松、萘非可特、地夫可特、醋酸卤泼尼龙、布地奈德、二丙酸倍氯米松、氢化可的松、曲安奈德、氟西奈德、醋酸氟轻松、新戊酸氯可托龙、醋丙甲泼尼龙、软脂酸地塞米松、替泼尼旦、醋丙氢化可的松、泼尼卡酯、双丙阿氯米松、卤米松、磺庚甲泼尼龙、莫米松糠酸酯、利美索龙、法呢酸泼尼松龙酯、环索奈德、地泼罗酮丙酸酯、氟替卡松丙酸酯、卤倍他索丙酸酯、氯替泼诺、倍他米松丁酸丙酸酯、氟尼缩松、泼尼松、地塞米松磷酸钠、去炎松、17- 戊酸倍他米松、倍他米松、倍他米松二丙酸酯、醋酸氢化可的松、氢化可的松琥珀酸钠、泼尼松龙磷酸钠和氢化可的 松。

[0039] 可以与 M3 拮抗剂和 $\beta 2$ - 激动剂联用的合适的 LTD4 拮抗剂的实例是:托鲁司特、异丁司特、泊比司特、普仑司特水合物、扎鲁司特、利托司特、维鲁司特、硫鲁司特、西那司特、伊拉司特钠、孟鲁司特钠、4-[4-[3-(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 丙基苯氧基) 丙基磺酰基] 苯基]-4- 氧丁酸、[[5-[[3-(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 丙基苯氧基) 丙基] 硫代]-1,3,4- 噻二唑 -2- 基] 硫代] 乙酸、9-[(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 正丙基苯氧基) 甲基]-3-(1H- 四唑 -5- 基)-4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -4- 酮、5-[3-[2-(7- 氯喹啉 -2- 基) 乙烯基] 苯基]-8-(N, N- 二甲基氨基甲酰基)-4,6- 二噻辛酸钠盐;3-[1-[3-[2-(7- 氯喹啉 -2- 基) 乙烯基] 苯基]-1-[3-(二甲氨基)-3- 氧丙基硫烷基] 甲基硫烷基] 丙酸钠盐、6-(2- 环己基乙基-[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a]-1,2,3- 三唑并 [4,5-d] 嘧啶 -9(1H)- 酮、4-[6- 乙酰基 -3-[3-(4- 乙酰基 -3- 羟基 -2- 丙基苯基硫代) 丙氧基]-2- 丙基苯氧基] 丁酸、(R)-3- 甲氧基 -4-[1- 甲基 -5-[N-(2- 甲基 -4,4,4- 三氟丁基) 氨基甲酰基] 吡啶 -3- 基甲基]-N-(2- 甲苯基磺酰基) 苯甲酰胺、(R)-3-[2- 甲氧基 -4-[N-(2- 甲苯基磺酰基) 氨基甲

酰基]苄基]-1-甲基-N-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)吡啶-5-羧酰胺、(+)-4(S)-(4-羧基苯基硫代)-7-[4-(4-苯氧基丁氧基)苄基]-5(Z)-庚烯酸以及 PCT 专利申请号 PCT/EP03/12581 声明的化合物。

[0040] 可以与 M3 拮抗剂和 β 2-激动剂联用的合适的 egfr 激酶抑制剂的实例是：palifermin、西妥昔单抗、吉非替尼、repifermin、盐酸埃罗替尼、canertinib 二盐酸化物、拉帕替尼以及 N-[4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲氨基)-2(E)-丁烯酰胺。

[0041] 可以与 M3 拮抗剂和 β 2-激动剂联用的合适的 p38 激酶抑制剂的实例是：乙二磺酸氯甲噻唑、doramapimod、5-(2,6-二氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基硫烷基)-6H-嘧啶并[3,4-b]哒嗪-6-酮、4-乙酰胺基-N-(叔丁基)苯甲酰胺、Clin Pharmacol Ther 2004,75(2) : Abst PII-7 中所述的 SCIO-469 以及 Circulation 2003,108(17,Suppl.4) : Abst 882 中所述的 VX-702。

[0042] 可以与 M3 拮抗剂和 β 2-激动剂联用的合适的 NK1 受体拮抗剂的实例是苯磺诺匹坦铵、达匹坦、拉奈匹坦、盐酸沃氟匹坦、阿瑞吡坦、依洛匹坦、N-[3-(2-戊基苯基)丙酰基]-苏氨酸酰基-N-甲基-2,3-脱氢酪氨酸酰基-亮氨酸酰基-D-苯丙氨酸酰基-别-苏氨酸酰基-天冬酰胺酰基-丝氨酸 C-1,7-O-3,1 内酯、1-甲基吡啶-3-基羧基-[4(R)-羟基]-L-脯氨酸-[3-(2-萘基)]-L-丙氨酸 N-苄基-N-甲酰胺、(+)-(2S,3S)-3-[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基氨基]-2-苯基哌啶、(2R,4S)-N-[1-[3,5-双(三氟甲基)苯甲酰基]-2-(4-氯苄基)哌啶-4-基]喹啉-4-羧酰胺、3-[2(R)-[1(R)-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基]-3(S)-(4-氟苯基)吗啉-4-基]甲基-5-氧-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-次磷酸双(N-甲基-D-葡萄糖胺)盐；[3-[2(R)-[1(R)-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基]-3(S)-(4-氟苯基)-4-吗啉基甲基]-2,5-二氢-5-氧-1H-1,2,4-三唑-1-基]磷酸 1-脱氧-1-(甲氨基)-D-葡萄糖醇(1:2)盐、1'-[2-[2(R)-(3,4-二氯苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基]乙基]螺[苯并[c]噻吩-1(3H)-4'-哌啶]2(S)-氧化物盐酸化物和在 Eur Respir J 2003,22(Suppl.45) : Abst P2664 中所述的化合物 CS-003。

[0043] 联用药物中的活性化合物，即本发明的 M3 拮抗剂、 β 2-激动剂和任何其它任选的活性化合物可以在同一药物组合物中一起给药，或处于通过相同或不同途径用于分别、同时、伴随或顺序给药的不同药物组合物中。

[0044] 本发明的优选实施方案中，所述联用药物中的活性化合物通过普通的递送装置经由吸入给药，其中所述活性化合物可以配制在相同或不同的药物组合物中。

[0045] 在最优选实施方案中，本发明的 M3 拮抗剂和 β 2-激动剂存在于同一药物组合物中并且通过普通的递送装置经由吸入给药。

[0046] 一方面，本发明提供此处定义的联用药物，特征在于所述活性成份(a)和(b)形成单一药物组合物的一部分。

[0047] 通过本身已知的方法将 M3 毒蕈碱受体拮抗剂、 β 2-激动剂和任意的其它添加剂和/或载体混合并加工来制备所述药物组合物。

[0048] 所述联用药物中的活性化合物，即本发明的 M3 拮抗剂、 β 2-激动剂和其它任意的活性化合物可以通过取决于待治疗的病症的性质的任何合适的途径给药，例如口服给药

(如糖浆、片剂、胶囊、锭剂、控释制剂、速溶制剂、锭剂等);局部给药(如乳膏、软膏、洗液、鼻腔喷雾或气溶胶等);注射给药(皮下、皮内、肌内、静脉等)或吸入给药(如干粉、溶液、分散体等)。

[0049] 药物制剂可以方便地存在于单位剂型中并且可以通过药学领域中任何已知方法进行制备。所有的方法包括将活性成分与载体结合的步骤。通常,通过将活性成份与液体载体或细分的固体载体或二者均匀且密切地结合来制备制剂,然后,如果必要将产物成型为想要的制剂。

[0050] 本发明适合口服给药的制剂可以以下形式存在:各含有预定量活性成分的诸如胶囊、扁胶囊或片剂等的分离单位;粉末或颗粒;溶液或水溶液或非水溶液中的混悬液;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以以大丸剂、舐剂或糊剂形式存在。

[0051] 糖浆制剂通常由化合物或盐在液体载体中的混悬液或溶液组成,所述液体载体例如为带有调味剂、增甜剂和/或着色剂的乙醇,天然、合成或半合成的油脂,例如花生油或橄榄油,甘油或水。

[0052] 当组合物是片剂形式时,可以使用任何常规用于制备固体制剂的药物载体。这样的载体的实例包括纤维素、诸如硬脂酸镁的硬脂酸盐或硬脂酸、云母、明胶、阿拉伯胶、淀粉、乳糖和蔗糖。

[0053] 可任选地与一种或多种助剂一起,通过压制或模制来制造片剂。可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性或分散剂混合的自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片剂。可以通过在合适的机器中模制含有用惰性液体稀释剂润湿的活性化合物的粉状混合物,并任选地干燥和筛选来制造模制片剂。片剂可以任选地被加上包衣或划线并可以以使得其中的活性成分以改良的(即缓慢或控制的)方式释放来配制。

[0054] 当组合物是胶囊形式时,任何常规的胶囊化都是合适的,例如在硬明胶胶囊中使用上述的载体。当组合物是软明胶胶囊形式时,可以考虑常规用于制备分散体或混悬液的任何药物载体,例如含水树胶、纤维素、硅酸盐或油类,并且将它们引入软明胶胶囊中。

[0055] 通过吸入局部递送至肺部的干粉组合物例如可存在于不同的初级包装系统中(例如明胶胶囊或药筒或层状铝箔囊泡),用于在吸入器或吹入器中使用。

[0056] 制剂的包装可适于单剂量或多剂量递送。在多剂量递送的情况下,制剂可以预先被计量或在使用中计量。因此,干粉吸入器被分为三组:(a) 单剂量,(b) 多单位剂量以及(c) 多剂量装置。

[0057] 制剂通常含有用于吸入的本发明化合物和诸如乳糖或淀粉等合适的粉末基质(载体物质)的粉末混合物。优选使用乳糖。每一胶囊或药筒通常可以含有 $2\mu\text{g}$ 至 $400\mu\text{g}$ 的具有治疗活性的每一成分。或者,存在活性成分而没有赋形剂。

[0058] 对于第一种类型的单剂量吸入器,生产者将单次剂量称入小容器中,该小容器通常是硬明胶胶囊。需要从单独的盒子或容器中取出胶囊并将其插入吸入器的插孔区域。然后,需要使用针或刀片打开或刺破胶囊以便在吸入期间通过离心力的手段,使得吸入气流的一部分穿过胶囊来带走粉末或从胶囊中通过这些刺孔释放粉末。吸入后,将空的胶囊从吸入器中再次取出。通常,需要拆卸吸入器来插入和取出胶囊,这对于某些病患来说是困难和恼人的操作。将硬明胶胶囊用于吸入粉末的其它缺点是(a) 难以防止吸收周围空气中的

水分, (b) 在胶囊曾经暴露在极端相对湿度中后, 会造成胶囊的断裂或凹陷, 从而给胶囊打开或刺破带来问题, 以及 (c) 可能将胶囊碎片吸入。此外, 对于很多胶囊吸入器来说, 报道了不完全释放 (例如 Nielsen et al, 1997)。

[0059] 如 WO 92/03175 中所述, 某些胶囊吸入器具有储药盒, 单独的胶囊可以从其中被转移至接收室, 在其中发生刺破和释放。其它的胶囊吸入器具有带有胶囊室的旋转储药盒, 所述胶囊室与空气导管成一线以便使剂量释放 (例如 W091/02558 和 GB 2242134)。它们包括多单位剂量类型的吸入器以及囊泡吸入器, 它们在转盘或带上供给有限数量的单位剂量。

[0060] 囊泡吸入器比胶囊吸入器提供更好的药物防潮保护。通过刺破覆盖层和囊泡箔层或者剥去覆盖箔层以便获得粉末。当使用囊泡带来代替转盘时, 剂量的数量可以增加, 但是对于病人来说更换空带并不方便。因此, 这样的装置经常与并入的剂量系统一起使用, 该剂量系统包括用于传送带并打开囊泡袋的技术。

[0061] 多剂量吸入器不含有预先计量量的粉末制剂。所述多剂量吸入器由相对较大的容器和由患者操作的剂量测量元件组成。容器具有多剂量, 它们通过体积位移从粉末堆中单独隔离出来。存在多种剂量测量元件, 包括可旋转膜 (例如 EP0069715) 或盘 (例如 GB 2041763 ; EP0424790 ; DE 4239402 和 EP 0674533)、可旋转圆筒 (例如 EP 0166294 ; GB 2165159 和 WO 92/09322) 以及可旋转平截头体 (例如 W092/00771), 其均具有需要用来自容器中的粉末装填的腔体。其它的多剂量装置具有测量滑片 (例如 US 5201308 和 WO 97/00703) 或测量柱塞, 该测量柱塞带有局部或圆周凹槽以便从容器中将一定体积的粉末转移至递送室或空气导管中, 例如 EP 0505321、WO 92/04068 和 W092/04928。

[0062] 对于多剂量吸入器装置, 可再现的剂量测量是主要关注点之一。

[0063] 粉末制剂具有良好的和稳定的流动性质, 这是因为剂量测量杯或腔的填充主要靠重力的影响。

[0064] 对于重新加载的单剂量和多剂量吸入器, 可以通过生产者来保证剂量测量的精度和可再现性。另一方面, 多剂量吸入器可以含有更大数目的剂量, 而预先准备剂量的操作次数通常较低。

[0065] 因为在多剂量装置中吸入气流经常是直接穿过剂量测量腔体并且因为多剂量吸入器的较大和刚性的剂量测量系统不能被这样的吸入气流搅动, 所以粉末块简单地从腔体中被带走并且在释放期间几乎没有得到去团聚作用。

[0066] 因此, 需要独立的粉碎工具。然而, 实践中通常它们并不是吸入器设计的一部分。因为在多剂量吸入器中的大数目的剂量, 所以粘附在空气导管内壁以及去团聚装置上的粉末必须最小化和 / 或必须可以实现这些部件的定期清洁, 而不影响装置中的残余剂量。一些多剂量吸入器具有一次性药物容器, 其可以在取出规定剂量之后被更换 (例如 WO 97/000703)。对于这样的带有一次性药物容器的半永久性多剂量吸入器, 防止药物蓄积的要求更加严格。

[0067] 除了通过干粉吸入器应用以外, 本发明的组合物可以通过气体推进剂或所谓的喷雾器的方法以气溶胶形式给药, 其中药理活性物质的溶液可以在高压下喷雾, 以便产生可吸入颗粒的薄雾。这些喷雾器的优点在于可以完全省却使用气体推进剂。

[0068] 例如, PCT 专利申请号 WO 91/14468 和国际专利申请号 W097/12687 中描述了这样

的喷雾器,在此处引用其内容。

[0069] 通过吸入局部递送至肺部的喷雾组合物可以例如被配制为水溶液或混悬液或气溶胶,使用合适的液化推进剂从诸如计量剂量的吸入器的增压包中将其递送。适于吸入的气溶胶组合物可以是混悬液或溶液,并且通常含有活性成分和合适的推进剂,例如碳氟化合物或含有氢的氯氟碳化合物或其混合物,特别是氢氟烷,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷,尤其是 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物。二氧化碳或其它合适的气体也可用作推进剂。气溶胶组合物可以只含抛射剂而不含其它赋形剂,或者可以任选地含有本领域已知的另外的制剂赋形剂,例如表面活性剂,如油酸或卵磷脂以及潜溶剂,如乙醇。增压的制剂通常被置于以阀(例如计量阀)密封的罐中(例如铝罐)并且与带有喷嘴的调节器相配合。

[0070] 通过吸入给药的药物希望具有可控的颗粒大小。吸入至支气管系统的最佳颗粒大小通常为 1-10 μ , 优选 2-5 μ 。当被吸入的颗粒到达细小的气道时,具有超过 20 μ 大小的颗粒通常是过大的。为了实现这样的颗粒大小,可以通过常规方法减小所生产的活性成分的颗粒大小,例如通过微粉化或超临界流体技术。可以通过气力分选或筛分来分离期望的部分。优选颗粒为晶体状。

[0071] 实现微粒化粉末的高剂量再现性是困难的,因为其流动性差并且特别易于团聚。为了改善干粉组合物的功效,颗粒在吸入器中应该较大,当释放至呼吸道应该较小。因此,通常使用赋形剂,例如乳糖、甘露醇或葡萄糖。赋形剂的颗粒大小通常远大于本发明的吸入药物的颗粒大小。当赋形剂是乳糖时,其通常是碾磨的乳糖,优选晶体状 α -乳糖一水合物。

[0072] 通常将增压气溶胶组合物装入带有阀,尤其是计量阀的罐中。如 W096/32150 所述,罐可以任选地被诸如氟碳聚合物的塑料涂覆。罐与适于口腔递送的调节器相配合。

[0073] 用于鼻腔递送的典型的组合物包括以上提及的用于吸入的那些组合物,并且还包括在诸如水的惰性介质中任选地与常规赋形剂组合的溶液或混悬液形式的非增压组合物,所述非增压组合物可以通过鼻腔泵给药,所述赋形剂例如为缓冲剂、抗微生物剂、粘膜粘着剂、张力调节剂和粘度调节剂。

[0074] 通常的皮肤和经皮制剂包括常规的水或非水介质,例如乳膏、软膏、洗液或糊剂或者是药膏、贴剂或膜的形式。

[0075] 根据本发明,所使用的 (a) β 2-激动剂和 (b) M3 毒蕈碱受体拮抗剂的比例是可以变化的。活性物质 (a) 和 (b) 可能以其溶剂化物或水合物的形式存在。取决于化合物 (a) 和 (b) 的选择,本发明范围内使用的重量比可根据各种形式的盐的不同的分子量而变化。本发明的联用药物通常可以 (b) : (a) 为 1 : 5 至 500 : 1, 优选 1 : 10 至 400 : 1 的重量比含有 (a) 和 (b)。

[0076] 下列具体的重量比是基于根据本发明尤其优选的化合物 (b) 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷溴化物以及 β 2-激动剂沙美特罗和福莫特罗。

[0077] 在福莫特罗的情况下,本发明的联用药物可以例如 (b) : (a) 为 1 : 10 至 300 : 1, 优选 1 : 5 至 200 : 1, 优选 1 : 3 至 150 : 1, 更优选 1 : 2 至 100 : 1 的重量比含有 (a) 和 (b)。

[0078] 正常地以含有 (a) 和 (b) 的联用药物的本发明的药物组合物给药, 以便 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物和福莫特罗一起以每单次剂量 5 至 5000 μ g 的剂量存在, 优选 10 至 2000 μ g, 更优选 15 至 1000 μ g, 更好的为 20 至 800 μ g。

[0079] 例如, 在 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物用作 (b) 以及富马酸福莫特罗用作 (a) 的联用药物中, 本发明的组合物可以含有例如 20 至 1000 μ g 的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物和 2.5 至 30 μ g 的富马酸福莫特罗, 但并非将本发明的范围限制于此。

[0080] 例如, 当 (a) 为沙美特罗时, 本发明的联用的活性物质可以 (b) : (a) 为 1 : 30 至 400 : 1, 优选 1 : 25 至 200 : 1, 优选 1 : 20 至 100 : 1, 更优选 1 : 15 至 50 : 1 的重量比含有 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物和 (a)。

[0081] 正常地以含有 (a) 和 (b) 联用药物的本发明的药物组合物给药, 以便 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物和沙美特罗一起以每单次剂量 5 至 5000 μ g 的剂量存在, 优选 10 至 2000 μ g, 更优选 15 至 1000 μ g, 甚至更优选 20 至 800 μ g。

[0082] 例如, 在 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物用作 (b) 以及沙美特罗昔萘酸酯用作 (a) 的联用药物中, 本发明的组合物可以含有例如 20 至 1000 μ g 的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噁吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环 [2.2.2] 辛烷溴化物和 15 至 300 μ g 的沙美特罗昔萘酸酯, 但并非将本发明的范围限制于此。

[0083] 应用于本发明联用药物的上述可能剂量的实例应理解为指单次应用的剂量。然而, 这些实例不应理解为排除了以本发明联用药物多次给药的可能性。根据药物需要, 患者也可以接受多次吸入性应用。作为实例, 患者例如可以在治疗期间的早上, 每天两次或三次接受本发明的联用药物 (例如使用粉末吸入器、MDI 等吸入两次或三次喷雾)。当上述剂量实例仅被理解为单次应用 (即每次喷雾) 的剂量实例时, 多次应用本发明联用药物导致上述实例的多倍剂量。本发明组合物的应用可以是例如每天一次, 或根据抗胆碱剂的活性持续时间, 每天两次, 或两天或三天一次, 或甚至根据“需要” (偶尔一天三次或更多次)。

[0084] 优选组合物是单位剂型, 例如片剂、胶囊或定量气溶胶剂量, 以便患者可以单剂量给药。

[0085] 每一剂量单位适宜地含有 20 μ g 至 1000 μ g 并且优选 50 μ g 至 300 μ g 的本发明的 M3 拮抗剂或其药物可接受的盐, 以及 1 μ g 至 300 μ g 并且优选 5 μ g 至 100 μ g 的本发明的 β 2-激动剂。

[0086] 实现疗效所需的每一活性成分的量当然可以随特定的活性成分、给药途径、治疗对象以及具体的治疗病症或疾病而变化。

[0087] 活性成分可以每天给药 1 至 6 次, 足以达到期望的活性。优选活性成分每天一次或两次给药。

[0088] 可以预见, 所有的活性成分可以同时或时间非常接近地给药。或者, 在早上服用一

种或两种活性成分并在这天早些时候服用其它的活性成分。或者,以其它的方案,每天两次服用一种或两种活性成分,并在服用一天两次的剂量中的一种时或者在其它时间每天一次服用其它的活性成分。优选同时服用至少两种活性成分,更优选服用全部活性成分。优选两种活性成分,更优选全部活性成分作为混合物给药。

[0089] 本发明的活性物质组合物优选以使用吸入器辅助递送的吸入组合物形式给药,尤其是干粉吸入器,然而,任何其它形式或肠胃外的或口服应用也是可以的。此处,吸入组合物的应用是优选的应用形式,尤其是在治疗阻塞性肺病或哮喘中。

[0090] 作为制剂的实施例引用下列剂型:

[0091] 实施例 1

[0092]

成分	量 μg
(3R)-1-苯乙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环 [2.2.2]辛烷溴化物	100
福莫特罗	10
乳糖	2.500

[0093] 实施例 2

[0094]

成分	量 μg
(3R)-1-苯乙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮杂二环 [2.2.2]辛烷溴化物	100
沙美特罗	25

[0095]

乳糖	2.500
----	-------

[0096] 药理活性

[0097] 上述的组合物时本发明优选实施方案的具体实施例,其中本发明的 M3 拮抗剂与 β 2- 激动剂联用。这些新的联用药物与本领域已知的 M3 拮抗剂与 β 2- 激动剂联用药物相比,表现出显著的治疗优势。

[0098] 具体地,与噻托溴铵和沙美特罗或福莫特罗的等量治疗联用药物相比,本发明的 M3 拮抗剂与诸如沙美特罗或福莫特罗等 β 2- 激动剂的联用药物显著地并且一致地产生了较小的诸如心动过速的心脏副作用。

[0099] 以下的对比实施例给出了含有本发明最优选的 M3 拮抗剂,即 3(R)-(2- 羟基 -2,

2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物和(3R)-1-苯乙基-3-(9H-咕吨-9-羰基氧基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物的联用药物的有益性质。

[0100] 材料与方法

[0101] 在温度、湿度和光照循环的标准条件下,饲养三只来自“Centred’ Elevage du domaine des Souches”(CEDS, Mezilles, France)的雄性、重16-19Kg的Beagle犬。其可以自由获取标准实验室食物和水。

[0102] 在实验开始前,对所述动物禁食约18小时,但是可以自由获取水。将每只犬从其犬舍中带出,称重并借由悬带限制器(sling suit restrainer)带至进行实验的房间。

[0103] 将导管插入左侧头静脉以便给予测试物质,并且将记录ECG(并计算心率)的体表心电图仪连接到动物身上。

[0104] 每只犬接受全部的处理(或介质,即0.9%的盐水溶液),清洗期至少为6天。在3-min的灌注中,给予0.5ml/kg总体积的联用药物或介质。在给药终点以及给药后的5小时中每15分钟通过带有AcqKnowledge III(version 3.5.3)程序的基于计算机的数据获取系统MP100WSW评价对心率的影响。

[0105] 结果

[0106] 进行初步实验以研究3(R)-(2-羟基-2,2-二噻吩-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓二环[2.2.2]辛烷溴化物(此后称为化合物1)噻托铵、沙美特罗和福莫特罗对心率的影响以便辨别出联合给药中的最适剂量(即产生次大的心率增加的剂量)。所选择的剂量如下:

[0107] • 化合物1: 10和100 μ g/kg

[0108] • 噻托铵:10 μ g/kg

[0109] • 沙美特罗:3 μ g/kg

[0110] • 福莫特罗:0.3 μ g/kg

[0111] 研究了下列的联用药物:

[0112] • 10 μ g/kg 化合物1和0.3 μ g/kg 福莫特罗

[0113] • 10 μ g/kg 化合物1和3 μ g/kg 沙美特罗

[0114] • 100 μ g/kg 化合物1和3 μ g/kg 沙美特罗

[0115] • 10 μ g/kg 噻托铵和0.3 μ g/kg 福莫特罗

[0116] • 10 μ g/kg 噻托铵和3 μ g/kg 沙美特罗

[0117] 对于每一治疗,还测量了心率的最大增加值以及在该最大变时性作用降至50%之前所用的时间($t_{50\%}$)。

[0118] 表1.

[0119]

处理	最大心率 (搏动/min)	影响的持续 时间- $t_{50\%}$ (min)
10 $\mu\text{g/kg}$ 化合物 1 + 0.3 $\mu\text{g/kg}$ 福莫特罗	166 $\pm$ 11	40 $\pm$ 18 (a)
10 $\mu\text{g/kg}$ 噻托铵 +	206 $\pm$ 18	155 $\pm$ 26

[0120]

0.3 $\mu\text{g/kg}$ 福莫特罗		
10 $\mu\text{g/kg}$ 化合物 1 + 3 $\mu\text{g/kg}$ 沙美特罗	157 $\pm$ 14	25 $\pm$ 10 (b)
100 $\mu\text{g/kg}$ 化合物 1 + 3 $\mu\text{g/kg}$ 沙美特罗	214 $\pm$ 25	65 $\pm$ 18 (c)
10 $\mu\text{g/kg}$ 噻托铵 + 3 $\mu\text{g/kg}$ 沙美特罗	206 $\pm$ 14	130 $\pm$ 10

[0121] 使用带有 Newman-Keuls 后测试 (post test) 的 One-way ANOVA 对数据进行的统计学分析总结在表 1 中, 其表明对心率的最高影响没有差异以及影响的持续时间: (a) 不同于噻托铵加上福莫特罗, $p < 0.01$; (b) 不同于噻托铵加上沙美特罗, $p < 0.01$; (c) 不同于噻托铵加上沙美特罗, $p < 0.05$ 。

[0122] 表 1 中总结的结果和图 1 至 3 表明下列影响:

[0123] 与噻托铵加上福莫特罗相比, 化合物 1 (10 $\mu\text{g/kg}$) 加上福莫特罗的联用药物产生了较少的心率增加, 虽然该差异在统计学上并不显著。(图 1)

[0124] 化合物 1 (10 $\mu\text{g/kg}$) 加上福莫特罗引起的变时性作用在 40 $\pm$ 18min 时达到的值低于最大增加值的 50%, 而噻托铵加上福莫特罗达到同样的值需要 155 $\pm$ 26min。该差异在统

计学上是显著的。(图 1)

[0125] 与噻托铵加上沙美特罗相比,化合物 1($10\ \mu\text{g/kg}$) 加上沙美特罗的联用药物也产生了较少的心率增加。该差异在统计学上并不显著。(图 2)

[0126] 化合物 1($10\ \mu\text{g/kg}$) 加上沙美特罗引起的变时性作用在 $25\pm 10\text{min}$ 时达到的值低于最大增加的 50%,而噻托铵加上沙美特罗达到同样的值需要 $130\pm 10\text{min}$ 。该差异在统计学上是显著的。(图 2)

[0127] 更高剂量的化合物 1($100\ \mu\text{g/kg}$) 加上沙美特罗的联用药物所产生的最大的心动过速的影响仅稍高于剂量低 10 倍的噻托铵加上沙美特罗的联用药物所引起的影响。这样小的差异在统计学上并不显著。(图 3)

[0128] $100\ \mu\text{g/kg}$ 这样高剂量的化合物 1 加上沙美特罗的联用药物所引起的变时性作用的持续时间再次在统计学上短于 ($t_{50\%} = 65\pm 18\text{min}$) 剂量低 10 倍的噻托铵 ($10\ \mu\text{g/kg}$) 加上沙美特罗的联用药物所引起的变时性作用的持续时间 ($t_{50\%} = 130\pm 10\text{min}$)。(图 3)

[0129] 这些结果证明,与诸如噻托铵等商品化的 M3 拮抗剂和 LABA 的联用药物相比,本发明的 M3 拮抗剂和 LABA 的联用药物引起更小的心脏副作用。

[0130] 因此,本发明的联用药物在治疗上具有有益的性质,其使得所述联用药物适于治疗各类患者的呼吸系统疾病,包括那些具有潜在的心脏疾病的患者。

[0131] 附图简要说明

[0132] 图 1 显示了 $0.3\ \mu\text{g/Kg}$ 福莫特罗和 $10\ \mu\text{g/Kg}$ 化合物 1 或 $10\ \mu\text{g/kg}$ 噻托铵的联用药物对心率影响的时程。还显示了介质的影响以便作为参考。

[0133] 图 2 显示了 $3\ \mu\text{g/Kg}$ 沙美特罗和 $10\ \mu\text{g/Kg}$ 化合物 1 或 $10\ \mu\text{g/kg}$ 噻托铵的联用药物对心率影响的时程。还显示了介质的影响以便作为参考。

[0134] 图 3 显示了 $3\ \mu\text{g/Kg}$ 沙美特罗和 $100\ \mu\text{g/Kg}$ 化合物 1 或 $10\ \mu\text{g/kg}$ 噻托铵的联用药物对心率影响的时程。还显示了介质的影响以便作为参考。

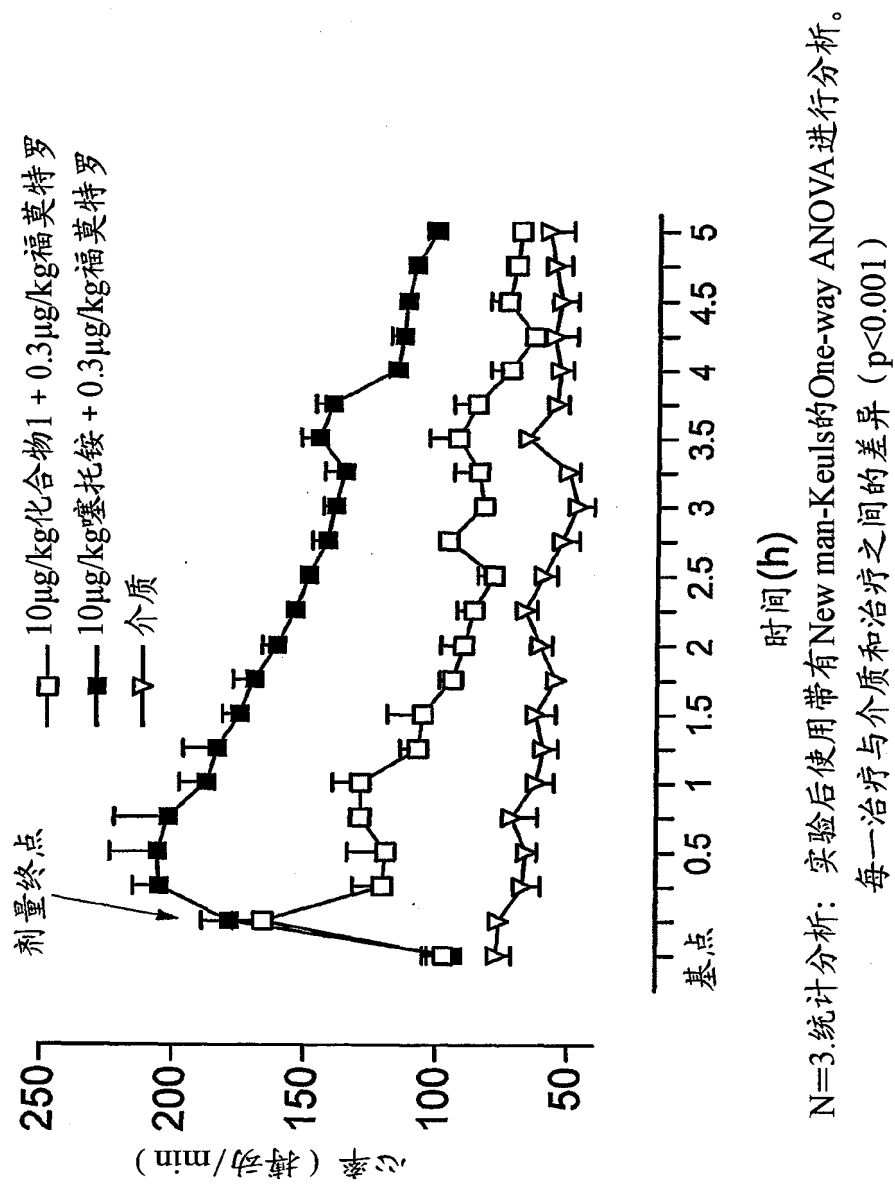


图 1

在清醒的Beagle犬中由静脉注射化合物1和福莫特罗、
噻托铵和福莫特罗的对比时程的影响

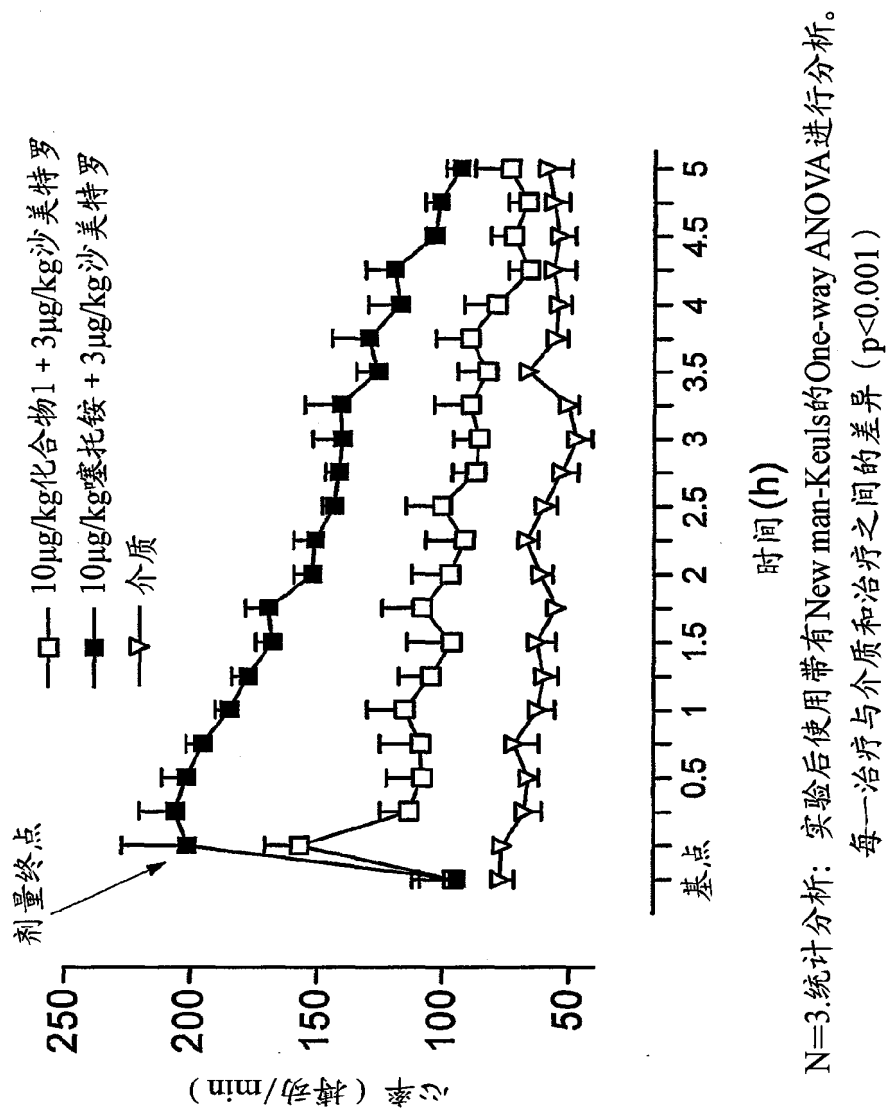


图 2

在清醒的Beagle犬中由静脉注射化合物1和沙美特罗、
塞托铵和沙美特罗的时程影响

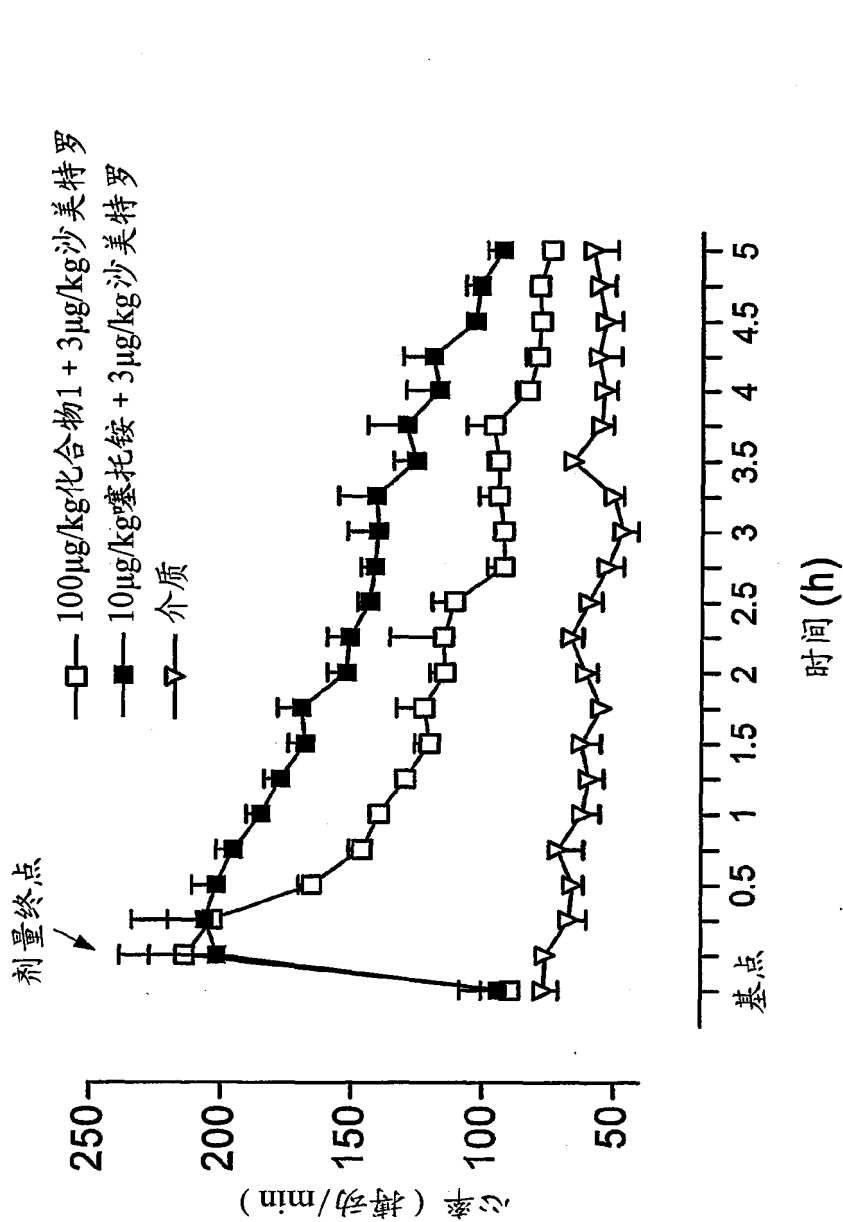


图 3

N=3.统计分析: 实验后使用带有New man-Keuls的One-way ANOVA进行分析。
每一治疗与介质之间的差异 (p<0.001)

在清醒的Beagle犬中由静脉注射100µg/kg化合物1和3µg/kg沙美特罗、
10µg/kg噻托铵和3µg/kg沙美特罗的时程影响