

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803942.7

A61K 45/06

A61K 31/439

A61P 11/06

A61P 11/08

[43] 公开日 2005 年 6 月 29 日

[11] 公开号 CN 1633305A

[22] 申请日 2003.2.12 [21] 申请号 03803942.7

[30] 优先权

[32] 2002.2.16 [33] DE [31] 10206505.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/001357 2003.2.12

[87] 国际公布 WO2003/068264 德 2003.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.13

[71] 申请人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 伯吉特·琼 迈克尔·佩里特

迈克尔·P·皮珀

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 7 页 说明书 26 页 附图 3 页

[54] 发明名称 基于抗胆碱能剂和 EGFR 激酶抑制剂的新颖药物组合物

[57] 摘要

本发明是关于基于抗胆碱能剂与 EGFR 激酶抑制剂的新颖药物组合物、其制备方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药物制剂，其特征在于其包含一种或多种抗胆碱剂(1)和一种或多种 EGFR 激酶抑制剂(2)相结合，视需要为其对映异构体、对映异构体的混合物或其外消旋体的形式，视需要其为溶剂合物或水合物的形式且视需要与药物上可接受的助剂组合。
2. 根据权利要求 1 的药物制剂，其特征在于活性成分 1 和 2 一起存在于单个制剂中或在两种分开的制剂中。
3. 根据权利要求 1 及 2 中之一的药物制剂，其特征在于活性成分 1 选自替托品(tiotropium)盐、溴乙东莨菪碱(oxitropium)盐或异丙基托品(ipratropium)盐，优选为替托品盐。
4. 根据权利要求 1 至 3 中之一的药物制剂，其特征在于活性成分 1 是以氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸盐对甲苯基磺酸盐或甲基硫酸盐的形式存在，优选为以溴化物的形式存在。
5. 根据权利要求 1 至 4 中之一的药物制剂，其特征在于活性成分 2 选自：
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，

- 4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉,
- 5 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 10 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 15 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基-喹唑啉,
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基-喹唑啉,
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 20 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉,
- 25 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉,
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊氧基-喹唑啉,
- 30 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-

- 基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔-苯基)氨基]-6,7-双(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-(4-羟基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，
- 3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-乙氧基-喹唑啉，
- 4-{[(3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基)氨基]-6-(5-{[(2-甲磺酰基-乙基)氨基]甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉，
- 塞徒曼布(Cetuximab)，司徒曼布(Trastuzumab)，ABX-EGF 和 Mab ICR-62，视需要以其生理上可接受的酸加成盐的形式存在。
6. 根据权利要求 1 至 5 中之一的药物制剂，其特征在于活性成分 2 是选自：
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}

- 基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
5 4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉，
10 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，视需要以其生理上可接受的酸加成盐的形式存在。
7. 根据权利要求1至6中之一的药物制剂，其特征在于活性成分2选自：
4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
15 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉，
20 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉，
25 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，视需要以其生理上可接受的酸加成盐的形式存在。
8. 根据权利要求1至7中之一的药物制剂，其特征在于1和2的重量比是在1:800至20:1的范围，优选为在1:600至10:1的范围。
9. 根据权利要求1至8中之一的药物制剂，其特征在于一次施用的剂量
30 相当于1000至100000微克，优选为1500至50000微克活性成分1和2的组合物。

10. 根据权利要求 1 至 9 中之一的药物制剂, 其特征在于其以用于吸入合适的制剂形式存在。
11. 根据权利要求 10 的药物制剂, 特征在于其给药剂型选自可吸入粉末、含推进剂的计量气雾剂和不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液。
- 5 12. 根据权利要求 11 的药物制剂, 特征在于它是可吸入粉末是 1 和 2 与适当的生理上可接受的助剂进行混合的可吸入粉末, 该助剂选自单糖、双糖、寡糖和多糖、多元醇、盐类, 或该等助剂的混合物。
13. 根据权利要求 12 的药物制剂, 特征在于助剂的最大平均颗粒大小最大为 250 微米, 优选为 10 和 150 微米之间。
- 10 14. 根据权利要求 11 的药物制剂, 特征在于它是可吸入粉末, 其仅包含活性物质 1 和 2 作为成分。
15. 一种胶囊, 特征为包含权利要求 12、13 或 14 的可吸入粉末。
16. 根据权利要求 11 的药物制剂, 特征在于其为包含溶解或分散形式的 1 和 2 的含推进剂的可吸入气雾剂。
- 15 17. 根据权利要求 16 的含推进剂气体的吸入气雾剂, 特征在于它包括的推进剂气体是烃类, 如正丙烷、正丁烷或异丁烷或卤代烃如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氯化物和/或氟化的衍生物。
18. 根据权利要求 17 的含推进剂气体的吸入气雾剂, 特征在于该推进剂气体是 TG11、TG12、TG134a、TG227 或其混合物, 优选为 TG134a、TG227
- 20 或其混合物。
19. 根据权利要求 16、17 或 18 的含推进剂气体的吸入气雾剂, 特征在于其视需要包含一种或多种选自助溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂和用于调节 pH 值的制剂中的其他成分。
20. 根据权利要求 16 至 19 中之一的含推进剂气体的吸入气雾剂, 特征
- 25 在于其包含有至高达 5% 重量的活性物质 1 和/或 2。
21. 根据权利要求 11 的药物制剂, 特征在于其为不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液, 它包含水、乙醇或水和乙醇的混合物作为溶剂。
22. 根据权利要求 21 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂, 特征在于其 pH 值是 2-7, 优选为 2-5。
- 30 23. 根据权利要求 22 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂, 特征在于 pH 值是通过酸进行调整, 该酸选自盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、抗坏血酸、柠檬酸、

苹果酸、酒石酸、顺丁烯二酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸、和丙酸或其混合物。

24. 根据权利要求 21 至 23 中之一的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于其视需要还包含助溶剂和/或助剂。

5 25. 根据权利要求 24 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于所包含作为助溶剂的成分含有羟基或其他极性基团，例如醇类 - 尤其是异丙醇、二醇类 - 尤其是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇类及聚氧乙烯脂肪酸脂类。

10 26. 根据权利要求 24 或 25 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于其作为助剂，含有表面活性剂、稳定剂、络合成形剂、抗氧化剂、和/或保存剂、增味剂、药物上可接受的盐类和/或维生素。

27. 根据权利要求 26 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于作为络合物成形剂，它包含乙二胺四乙酸或一种乙二胺四乙酸的盐，优选为乙二胺四乙酸钠盐。

15 28. 根据权利要求 26 或 27 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于作为抗氧化剂，它含有选自抗坏血酸、维生素 A、维生素 E 和生育酚类中的化合物。

29. 根据权利要求 26、27 或 28 的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于作为保存剂它含选自十六基吡啶氯、氯苄烷铵、苯甲酸和苯甲酸盐。

20 30. 根据权利要求 24 至 29 中之一的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于它除了活性物质 1 和 2 及溶剂外，其还只包含氯苄烷铵和乙二胺四乙酸钠。

31. 根据权利要求 24 至 29 中之一的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于除了活性物质 1 和 2 及溶剂以外，其还只含有氯苄烷铵。

25 32. 根据权利要求 21 至 23 中之一的可吸入溶液或可吸入悬浮剂，特征在于它为一种浓缩物或一种消毒的立即可用的吸入溶液或悬浮液。

33. 根据权利要求 15 的胶囊在吸入器中的用途，优选用于手动吸入器中。

30 34. 根据权利要求 21 至 31 中之一的可吸入溶液的用途，其用于根据 WO 91/14468 的吸入器或在 WO 97/12687 的附图 6a 和 6b 所描述的吸入器中进行喷雾。

35. 根据权利要求 32 的可吸入溶液的用途,它用于以能量操作、无支架或可携带的喷雾器中,该喷雾器是根据文丘里原理或其他原理通过超声波或压缩空气产生可吸入气雾剂。

36. 根据权利要求 1 至 32 中之一的组合物的用途,它用于制备治疗呼吸
5 道的炎症和/或阻塞性病症的药物。

基于抗胆碱能剂和 EGFR 激酶
抑制剂的新颖药物组合物

5

技术领域

本发明是关于基于抗胆碱能剂和 EGFR 激酶抑制剂的新颖药物组合物、其制备方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

10

发明内容

本发明是关于基于抗胆碱能剂和 EGFR 激酶抑制剂的新颖药物组合物、其制备方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

15

令人惊奇的是在治疗呼吸道的炎症和/或障碍性疾病中，将一种或多种，优选是一种抗胆碱能剂与一种或多种，优选是一种 EGFR 激酶抑制剂一起使用，可观察到一种未曾预期的有利于治疗的效果，尤其是一种协同效果。鉴于这种协同效果，根据本发明的药物组合物比以一般用于单药治疗的单个化合物可以使用更小的剂量。

20

根据本发明的活性物质的组合令人惊奇的发现具有其活性快速开始并活性的长久持续两种特性。这对于病患者一旦在施用该组合物时感到舒适是非常重要的，因为在一方面会使其感到快速改善其症状，而另一方面基于该药物的长效只需要每日施用一次。

这些效果在该活性物质以单一活性物质制剂同时施用和当两种活性物质以分开的制剂相继施用时都观察到。根据本发明优选是以单一制剂同时施用两种活性成分。

25

本发明的范围中，抗胆碱剂 1 是指优选选自替托品(tiotropium)盐、溴乙东莨菪碱(oxitropium)盐或异丙基托品(ipratropium)盐的盐类，其中以替托品盐尤佳。在以上提到的盐中，阳离子替托品、溴乙东莨菪碱、异丙基托品是具药理活性的成分。在本发明范围内，对上述阳离子是用编号 1' 来表示。任何涉及化合物 1 自然也包括涉及成分 1' 替托品、溴乙东莨菪碱、异丙基托品。

30

盐 1 一词用于本发明范围中是指包含除了替托品、溴乙东莨菪碱、异丙基托品外，还有作为对应离子(阴离子)的氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、

甲磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、或甲基硫酸盐。在本发明范围中，对于所有的盐 1 而言甲磺酸盐、氯化物、溴化物、碘化物是优选的，而以甲磺酸盐和溴化物尤其重要。根据本发明特别重要的是选自溴化替托品、溴化溴乙东莨菪碱和溴化异丙基托品的盐 1。溴化替托品为尤佳。呈晶体的单水合物形式的溴化替托品尤为重要。

在本发明的范围中，EGFR 激酶抑制剂(本说明书下文称为 2)优选是指选自以下的化合物：4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-

氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟
 5 苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基-氨基)-1-氧代
 10 -2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗
 15 啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-乙炔-苯基)氨基]-6,7-双(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-(4-羟基-苯基)-7H-吡咯基[2,3-d]嘧啶、3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-乙氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基)氨基]-6-(5-{[(2-甲磺基-乙基)氨基]甲基}-呋喃-2-基)-喹唑啉、塞徒曼布
 20 (Cetuximab)、司徒曼布(Trastuzumab)、ABX-EGF 和 Mab ICR-62。

优选的 EGFR 激酶抑制剂 2 是选自：4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{[4-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、
 25 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代

- 2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉、
- 5 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-[双-(2-甲氧基乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉、
- 10 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基甲氧基-喹唑啉、
- 15 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((S)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、
- 20 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、
- 25 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊氧基-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉、
- 30 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-喹唑啉、

基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[(4-二甲氨基环己基)氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶或 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉。

- 5 特别优选的 EGFR 激酶抑制剂 2 是选自以下：4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、
- 10 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉。
- 15

在本发明范围内，任何涉及 EGFR 激酶抑制剂 2 也包括涉及任何其可能存在的药物上可接受的酸加成盐。

- 可从 2 形成的生理或药理上可接受的酸加成盐是指本发明药物上可接受的盐，其选自：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸的盐。根据本发明，选自乙酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和甲磺酸盐的化合物 2 的盐是优选的。
- 20

- 根据本发明的 1 和 2 的药物组合物优选是以吸入法给药。包装在适宜胶囊(吸入囊)中的适当的可吸入粉末可使用适当的粉末吸入器进行施用。或者，药物可通过使用适当的可吸入气雾剂进行吸入。这也包括含有例如 HFA134a、
- 25 HFA227 或其混合物作为推进气体的粉末状吸入气雾剂。该药物也可使用包含 1 或 2 的药物组合物的适当溶液进行吸入。

因此，在一方面，本发明是关于含有 1 和 2 的药物组合物。

- 在另一方面，本发明涉及含有一种或多种盐 1 和一种或多种化合物 2 的药物制剂，1 和 2 视需要可呈其溶剂合物或水合物的形式。该活性物质可以
- 30 组合成单一制剂或包含在两种分开的制剂中。根据本发明在单一制剂中包含活性物质 1 和 2 的药物制剂是优选的。

在再一方面,本发明是涉及除了医疗上有效量的 1 和 2 以外还含有药物上可接受的载剂或助剂的药物制剂。本发明的另一项优选的方面是涉及除了医疗上有效量的 1 和 2 外不含有任何药物上可接受的助剂的药物制剂。

5 本发明也涉及 1 和 2 在制备含有医疗上有效量的 1 和 2 的药物组合物中的用途,以治疗呼吸道的炎症和或障碍性疾病尤其是对于气喘或慢性阻塞性肺病(COPD),以及其并发症如肺高压,以及过敏性和非过敏性的鼻炎,若从医疗观点而言以同时或相继的方式施用与使用 EGFR 激酶抑制治疗并无禁忌。

10 本发明也涉及有医疗上有效量的 1 和 2 的药物制剂以同时或相继方式治疗呼吸道的炎症和或阻塞性疾病尤其是对于气喘或慢性的阻塞性肺病(COPD),以及其并发症如肺高压,以及过敏性和非过敏性的鼻炎的用途,若从药疗观点而言以同时或相继的方式施用以 EGFR 激酶抑制剂治疗并无禁忌。

15 在本发明的 1 和 2 的活性物质组合物中,成分 1 和 2 可以以其对映体、对映体混合物的形式或外消旋体的形式存在。

其中活性物质 1 和 2 可用于本发明的活性物质组合物的比率是可变的。活性物质 1 和 2 可以以其溶剂合物或水合物的形式存在。视化合物 1 和 2 的选择,可用于本发明范围的重量比率可根据各种化合物的不同的分子量及其不同的效果而有不同。通常,根据本发明的药物组合物可包含重量比从 1:800
20 到 20:1 优选是 1:600 到 10:1 的化合物 1 和 2。在特别优选的药物组合物中包含替托品盐作为化合物 1 和一种选自以下化合物作为 EGFR 激酶抑制剂 2:
4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]-哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉、4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉、4[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[3-(吗啉-4-基)-丙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉, 1 和 2 的重量比范围优选是

其中的替托品盐 1 和 2 以 1:500 到 5:1, 优选是 1:450 到 1:1, 最好是以 1:400 到 1:100 的范围存在。

举例并对本发明的范围没有限制的条件下, 根据本发明的优选的 1 和 2 组合物其中替托品 1 和 EGFR 激酶抑制剂 2, 含有以下重量比: 1:200, 2:205,
5 1:210, 1:215, 1:220, 1:225, 1:230, 1:235, 1:240, 1:245, 1:250, 1:255, 1:260, 1:265,
1:270, 1:275, 1:280, 1:285, 1:290, 1:295, 1:300, 1:305, 1:310, 1:315, 1:320, 1:325,
1:330, 1:335, 1:340, 1:345, 1:350。

根据本发明包含 1 和 2 的组合物的药物组合物通常的使用, 要使 1 和 2 可以在 1000 至 100000 微克, 优选 1500 至 50000 微克, 更好 2000 至 10000
10 微克, 甚至更好 2500 至 7500 微克的剂量中一起存在。例如根据本发明的 1 和 2 组合物含有替托品(tiotropium)1 和 EGFR 激酶抑制剂 2 要使每一单剂的总剂量为 2500 微克, 2550 微克, 2600 微克, 2650 微克, 2700 微克, 2750 微克, 2800 微克, 2850 微克, 2900 微克, 2950 微克, 3000 微克, 3050 微克, 3100 微克, 3150 微克, 3200 微克, 3250 微克, 3300 微克, 3350 微克, 3400
15 微克, 3450 微克, 3500 微克, 3550 微克, 3600 微克, 3650 微克, 3700 微克, 3750 微克, 3800 微克, 3850 微克, 3900 微克, 3950 微克, 4000 微克, 4050 微克, 4100 微克, 4150 微克, 4200 微克, 4250 微克, 4300 微克, 4350 微克, 4400 微克, 4450 微克, 4500 微克, 4550 微克, 4600 微克, 4650 微克, 4700 微克, 4750 微克, 4800 微克, 4850 微克, 4900 微克, 4950 微克, 5000 微克,
20 5050 微克, 5100 微克, 5150 微克, 5200 微克, 5250 微克, 5300 微克, 5350 微克, 5400 微克, 5450 微克, 5500 微克, 5550 微克, 5600 微克, 5650 微克, 5700 微克, 5750 微克, 5800 微克, 5850 微克, 5900 微克, 5950 微克, 6000 微克, 6050 微克, 6100 微克, 6150 微克, 6200 微克, 6250 微克, 6300 微克, 6350 微克, 6400 微克, 6450 微克, 6500 微克, 6550 微克, 6600 微克, 6650
25 微克, 6700 微克, 6750 微克, 6800 微克, 6850 微克, 6900 微克, 6950 微克, 7000 微克, 7050 微克, 7100 微克, 7150 微克, 7200 微克, 7250 微克, 7300 微克, 7350 微克, 7400 微克, 7450 微克, 7500 微克或类似。这些提出的每单剂剂量不应被认为限制在明确指出的数值上, 其只不过是通实例而公开。显然地, 在这些数值左右移动范围在大约 ± 25 微克以内者也都被这些以实施
30 方式提出的数值所覆盖。在这些剂量范围中, 活性物质 1 和 2 可以以上述的重量比存在。

举例并不限制本发明的范围于实例,根据本发明的1和2组合物包含替托品(tiotropium)1'和 EGFR 激酶抑制剂 2 的量要使得每一单剂中有 5 微克 1'和 2500 微克 2、5 微克 1'和 3000 微克 2、5 微克 1'和 3500 微克 2、5 微克 1'和 4000 微克 2、5 微克 1'和 4500 微克 2、5 微克 1'和 5000 微克 2、5 微克 1'和 5500 微克 2、5 微克 1'和 6000 微克 2、5 微克 1'和 6500 微克 2、5 微克 1'和 7000 微克 2、10 微克 1'和 2500 微克 2、10 微克 1'和 3000 微克 2、10 微克 1'和 3500 微克 2、10 微克 1'和 4000 微克 2、10 微克 1'和 4500 微克 2、10 微克 1'和 5000 微克 2、10 微克 1'和 5500 微克 2、10 微克 1'和 6000 微克 2、10 微克 1'和 6500 微克 2、10 微克 1'和 7000 微克 2、18 微克 1'和 2500 微克 2、18 微克 1'和 3000 微克 2、18 微克 1'和 3500 微克 2、18 微克 1'和 4000 微克 2、18 微克 1'和 4500 微克 2、18 微克 1'和 5000 微克 2、18 微克 1'和 5500 微克 2、18 微克 1'和 6000 微克 2、18 微克 1'和 6500 微克 2、18 微克 1'和 7000 微克 2、20 微克 1'和 2500 微克 2、20 微克 1'和 3000 微克 2、20 微克 1'和 3500 微克 2、20 微克 1'和 4000 微克 2、20 微克 1'和 4500 微克 2、20 微克 1'和 5000 微克 2、20 微克 1'和 5500 微克 2、20 微克 1'和 6000 微克 2、20 微克 1'和 6500 微克 2、20 微克 1'和 7000 微克 2、36 微克 1'和 2500 微克 2、36 微克 1'和 3000 微克 2、36 微克 1'和 3500 微克 2、36 微克 1'和 4000 微克 2、36 微克 1'和 4500 微克 2、36 微克 1'和 5000 微克 2、36 微克 1'和 5500 微克 2、36 微克 1'和 6000 微克 2、36 微克 1'和 6500 微克 2、36 微克 1'和 7000 微克 2、40 微克 1'和 2500 微克 2、40 微克 1'和 3000 微克 2、40 微克 1'和 3500 微克 2、40 微克 1'和 4000 微克 2、40 微克 1'和 4500 微克 2、40 微克 1'和 5000 微克 2、40 微克 1'和 5500 微克 2、40 微克 1'和 6000 微克 2、40 微克 1'和 6500 微克 2、40 微克 1'和 7000 微克 2 而进行施用。

若使用其中 1 是溴化替托品的活性物质组合物作为本发明优选的 1 和 2 组合物,则如上述实例所特定指出的每一单剂所施用的活性物质 1'和 2 的量等于以下所施用的 1 和 2 的量: 6 微克 1 和 2500 微克 2、6 微克 1 和 3000 微克 2、6 微克 1 和 3500 微克 2、6 微克 1 和 4000 微克 2、6 微克 1 和 4500 微克 2、6 微克 1 和 5000 微克 2、6 微克 1 和 5500 微克 2、6 微克 1 和 6000 微克 2、6 微克 1 和 6500 微克 2、6 微克 1 和 7000 微克 2、12 微克 1 和 2500 微克 2、12 微克 1 和 3000 微克 2、12 微克 1 和 3500 微克 2、12 微克 1 和 4000 微克 2、12 微克 1 和 4500 微克 2、12 微克 1 和 5000 微克 2、12 微克 1 和 5500

微克₂、12 微克₁和 6000 微克₂、12 微克₁和 6500 微克₂、12 微克₁和 7000 微克₂、21.7 微克₁和 2500 微克₂、21.7 微克₁和 3000 微克₂、21.7 微克₁和 3500 微克₂、21.7 微克₁和 4000 微克₂、21.7 微克₁和 4500 微克₂、21.7 微克₁和 5000 微克₂、21.7 微克₁和 5500 微克₂、21.7 微克₁和 6000 微克₂、21.7 微克₁和 6500 微克₂、21.7 微克₁和 7000 微克₂、24.1 微克₁和 2500 微克₂、24.1 微克₁和 3000 微克₂、24.1 微克₁和 3500 微克₂、24.1 微克₁和 4000 微克₂、24.1 微克₁和 4500 微克₂、24.1 微克₁和 5000 微克₂、24.1 微克₁和 5500 微克₂、24.1 微克₁和 6000 微克₂、24.1 微克₁和 6500 微克₂、24.1 微克₁和 7000 微克₂、43.3 微克₁和 2500 微克₂、43.3 微克₁和 3000 微克₂、43.3 微克₁和 3500 微克₂、43.3 微克₁和 4000 微克₂、43.3 微克₁和 4500 微克₂、43.3 微克₁和 5000 微克₂、43.3 微克₁和 5500 微克₂、43.3 微克₁和 6000 微克₂、43.3 微克₁和 6500 微克₂、43.3 微克₁和 7000 微克₂、48.1 微克₁和 2500 微克₂、48.1 微克₁和 3000 微克₂、48.1 微克₁和 3500 微克₂、48.1 微克₁和 4000 微克₂、48.1 微克₁和 4500 微克₂、48.1 微克₁和 5000 微克₂、48.1 微克₁和 5500 微克₂、48.1 微克₁和 6000 微克₂、48.1 微克₁和 6500 微克₂、48.1 微克₁和 7000 微克₂。

若使用其中₁指溴化替托品单水合物的活性物质组合物用作本发明的优选的₁和₂组合物，则如上述实例所指出的每一单剂所施用的活性物质₁和₂的量等于以下所施用的₁和₂的量：6.2 微克₁和 2500 微克₂、6.2 微克₁和 3000 微克₂、6.2 微克₁和 3500 微克₂、6.2 微克₁和 4000 微克₂、6.2 微克₁和 4500 微克₂、6.2 微克₁和 5000 微克₂、6.2 微克₁和 5500 微克₂、6.2 微克₁和 6000 微克₂、6.2 微克₁和 6500 微克₂、6.2 微克₁和 7000 微克₂、12.5 微克₁和 2500 微克₂、12.5 微克₁和 3000 微克₂、12.5 微克₁和 3500 微克₂、12.5 微克₁和 4000 微克₂、12.5 微克₁和 4500 微克₂、12.5 微克₁和 5000 微克₂、12.5 微克₁和 5500 微克₂、12.5 微克₁和 6000 微克₂、12.5 微克₁和 6500 微克₂、12.5 微克₁和 7000 微克₂、22.5 微克₁和 2500 微克₂、22.5 微克₁和 3000 微克₂、22.5 微克₁和 3500 微克₂、22.5 微克₁和 4000 微克₂、22.5 微克₁和 4500 微克₂、22.5 微克₁和 5000 微克₂、22.5 微克₁和 5500 微克₂、22.5 微克₁和 6000 微克₂、22.5 微克₁和 6500 微克₂、22.5 微克₁和 7000 微克₂、25 微克₁和 2500 微克₂、25 微克₁和 3000 微克₂、25 微克₁和 3500 微克₂、25 微克₁和 4000 微克₂、25 微克₁和 4500 微克₂、

25 微克 1 和 5000 微克 2、25 微克 1 和 5500 微克 2、25 微克 1 和 6000 微克 2、
25 微克 1 和 6500 微克 2、25 微克 1 和 7000 微克 2、45 微克 1 和 2500 微克 2、
45 微克 1 和 3000 微克 2、45 微克 1 和 3500 微克 2、45 微克 1 和 4000 微克 2、
45 微克 1 和 4500 微克 2、45 微克 1 和 5000 微克 2、45 微克 1 和 5500 微克 2、
5 45 微克 1 和 6000 微克 2、45 微克 1 和 6500 微克 2、45 微克 1 和 7000 微克 2、
50 微克 1 和 2500 微克 2、50 微克 1 和 3000 微克 2、50 微克 1 和 3500 微克 2、
50 微克 1 和 4000 微克 2、50 微克 1 和 4500 微克 2、50 微克 1 和 5000 微克 2、
50 微克 1 和 5500 微克 2、50 微克 1 和 6000 微克 2、50 微克 1 和 6500 微克 2、
50 微克 1 和 7000 微克 2。

10 根据本发明的 1 和 2 的活性物质组合物优选是通过吸入法施用。为此，
必须使成分 1 和 2 制成可适用于吸入制剂的形式。可吸入制剂包括可吸入的
粉末、含推进剂的计量气雾剂或无推进剂的可吸入溶液。根据本发明的含有
1 和 2 的活性物质组合物的可吸入粉末由活性物质自身组成或是包含活性物
质与生理上可接受的助剂的混合物。在本发明的范围内，不含推进剂的可吸
15 入溶液包括浓缩物或消毒的立即可使用的可吸入溶液。根据本发明的制剂包
含 1 和 2 的活性物质组合物一起在单一制剂中，或在两种或三种分开的制剂
中。在本发明的范畴中可使用的这些制剂将在说明书的下一部分更详细地说
明。

A) 包含本发明的 1 和 2 的活性物质组合物的可吸入粉末：

20 本发明的可吸入粉末可包含 1 和 2 本身或其与生理学上可接受的适当的
助剂混合。

若该活性物质 1 和 2 是与生理学上可接受的适当助剂混合，可使用以下
的生理学上可接受的适当助剂以制备这些本发明的可吸入粉末：单糖(例如葡
萄糖或阿拉伯糖)、双糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖和多糖(例如葡聚糖)，
25 多醇类(例如山梨醇、甘露醇、木糖醇)、盐类(例如氯化钠、碳酸钙)，或这些
助剂的混合物。优选是使用单糖或双糖，而其中优选使用乳糖或葡萄糖，尤
其但并非只是呈其水合物的形式。为了本发明的目的，乳糖是特别优选的助
剂，而乳糖的单水合物是最佳的。

在本发明的可吸入粉末的范围内，助剂具有最大达 250 微米的最大平均
30 颗粒大小，优选是 10 微米和 150 微米之间，最好是 15 微米和 80 微米之间。
必要时添加平均颗粒大小为 1 微米至 9 微米的较细的助剂部分至以上所提的

助剂中似乎是适宜的。这些较细的助剂也是选自本说明书的以上所列的可行的助剂中。最后，为了制备本发明的可吸入粉末，将优选是平均颗粒大小为0.5微米至10微米，更好是1微米至6微米的微粉化的活性物质1和2添加到助剂的混合物中。通过研磨和微粉化以及通过接着的成分混合而生产本发明的可吸入粉末的方法由现有技术中已知。根据本发明的可吸入粉末可以包含1和2两者的单一粉末混合物或以仅包含1或2的分开可吸入形式进行制备和施用。

根据本发明的可吸入粉末可通过现有技术中已知的吸入器进行。本发明的可吸入粉末，除了1和2之外还含有生理上可接受的助剂，它可通过例如吸入器进行利用如US 4570630A所述的通过计量容器的供应器中输送单剂，或通过其他方法例如DE 36 25 685 A所描述的进行施用。优选的是除了1和2之外还包含生理上可接受的助剂的本发明的可吸入粉末是包装在胶囊中(以生产所谓的吸入囊)，而用于例如WO 94/28958所说明的吸入器中。

用于使用装入吸入囊的本发明药物组合物的特别优选的吸入器示于附图1中。

这种用于将粉末状的药物组合物从胶囊吸入的吸入器(手动式吸入器)的特征在于一个含有两个窗口2、一个盖板3的壳体1，其中有空气入口，并且它通过一个滤网室4配有固定的滤网5，一个与盖板3连结的吸入室6，而在其上配有一个具有两个锐利销钉7的对着弹簧8的可旋转的按钮9，以及一个接口12，它通过轴10连接到壳体1盖板3和盖子11以使其能轻弹而开或关闭，而气孔13用于调节流动阻力。

若根据本发明的可吸入粉末以包装在胶囊(吸入器)中而优选用于上面所述的，包装到每一胶囊中的量为1-50毫克，优选是3-45毫克，最好是5-40毫克的吸入粉末。根据本发明这些胶囊对每一单剂无论是以一起或分开的方式都包含本说明书上述的1和2药剂。

B) 包含活性物质1和2的组合物的含推进气体的吸入气雾剂：

根据本发明包含推进气体的吸入气雾剂可包含溶解在推进气体中或分散在其中的物质1和2。1和2可以分开的制剂存在或以单一制剂存在，其中1和2或为每一个都溶解、分散或仅该成分之一溶解，而另一种则为分散。可用于制备本发明的吸入气雾剂的推进气体在现有技术中已知的。适当的推进气体是选自烃类如正丙烷、正丁烷或异丁烷以及卤代烃类如甲烷、乙烷、

丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物。因此以上提到的推进气体可以其自身或以其混合物使用。特别优选的推进气体是选自 TG11、TG12、TG134a 和 TG227 的卤化链烷烃衍生物。在上述卤化烃中，根据本发明 TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)和 TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物为优选。

- 5 根据本发明的含推进剂的吸入气雾剂亦可包含其他成分如助溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂和 pH 调节剂。所有这些成分在现有技术中是已知的。

根据本发明的含推进气体的吸入气雾剂可包含至高 5 % 重量的活性物质 1 和 2。根据本发明的气雾剂包含例如 0.002-5 % 重量，0.01-3 % 重量，0.015-2 % 重量，0.1-2 % 重量，0.5-2 % 重量或 0.5-1 % 重量的活性物质 1 和/或 2。

若活性物质 1 和/或 2 以分散形式存在，则活性物质优选的颗粒大小是具有至多 10 微米的平均颗粒大小，优选是 0.1 至 5 微米，最好是 1 至 5 微米。

以上所提到的本发明的含推进剂的吸入气雾剂可使用现有技术中已知的吸入器(MDIs=计量剂量的吸入器)而施用。因此，另一方面，本发明是关于以上所述含推进剂气雾剂形式且结合一种或多种适于施用这些气雾剂的吸入器的药物组合物。此外，本发明是关于其特征在于含有根据本发明上述包含推进气体的气雾剂的吸入器。本发明也关于装配有适当阀门且可用于适当吸入器并且包含一种上述本发明的包含推进气体的气雾剂的药筒。适当的药筒和用本发明的含推进气体的气雾剂装填入这些药筒的方法由现有技术已知。

- 20 C) 包含本发明的 1 和 2 的活性物质组合物的不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液：

使用呈不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液形式的本发明的活性物质组合物是一种特别优选的方式。所使用的溶剂可以是水溶液的或醇类的，优选是乙醇溶液。该溶剂可为水本身或是水与乙醇的混合物。乙醇与水的相对比例并不受限但是最大可达 70 的体积 %，尤其是高达 60 体积 %，而最好是 30 体积 %。剩下的体积 % 是由水所构成。包含 1 和 2 (分开或在一起) 的溶液或悬浮液用适当的酸调整 pH 为 2 到 7，优选是 2 到 5。pH 可利用选自无机或有机酸的酸类来调节。适当的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和或磷酸。尤其适当的有机酸的实例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸和/或丙酸等。优选的无机酸是盐酸和硫酸。也可以使用已和该活性物质之一形成酸添加盐的酸。在有机酸中，抗

坏血酸、富马酸与柠檬酸为较佳。若需要可使用上述酸的混合物，尤其是除了其酸化性质外还具有其他性质的例如：增味剂、抗氧化剂或络合剂的酸，例如柠檬酸或抗坏血酸。本发明，以使用盐酸来调节 pH 为特佳。

根据本发明，在制剂中添加乙二胺四乙酸(EDTA)或其已知的盐，乙二胺四乙酸钠作为稳定剂或络合剂并非必要。其他实施方案可包含这种化合物或这些化合物。在一项优选的实施方案中，乙二胺四乙酸钠的含量少于 100mg/100ml，优选是少于 500mg/100ml，最好是少于 20mg/100ml。总之，以乙二胺四乙酸钠的含量为 0 至 10mg/100ml 的可吸入溶液为优选。

添加到本发明的不含推进剂的可吸入溶液中也添加助溶剂和/或其他助剂。优选的助溶剂是含有羟基或其他极性基团的，例如醇类 - 尤其是异丙醇；二醇类 - 尤其是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。在本说明书中助剂和添加剂是指任何药理学上可接受的物质，其本身不是活性物质，但可与活性物质在生理学上可接受的溶剂中一起调配，以改善活性物质制剂的性质。优选是该物质没有药理作用，或不具有和所需疗法相关的药理作用，或至少不具有不希望的药理作用。这些助剂和添加物包括例如表面活性剂如大豆的卵磷脂、油酸、山梨聚糖酯，如聚山梨酸酯、聚乙烯吡咯酮、其他能保证或延长成品药物制剂保存期限的稳定剂、络合剂、抗氧化剂和/或保存剂、增味剂、维生素和或其他现有技术中已知的添加物。该添加物也包括生理学上可接受的盐如作为等渗剂的氯化钠。

优选的助剂包括例如抗氧化剂如抗坏血酸，只要其尚未被用于调节 pH，维生素 A、维生素 E、生育酚和人体内类似的维生素与维生素前身。

保存剂可用于防止制剂免于被病原体污染。适当的保存剂是那些现有技术中已知的，尤其是氯化十六基吡啶、氯化苄烷铵或苯甲酸或苯甲酸盐，如现有技术中已知浓度的苯甲酸钠。以上提到的保存剂优选是以至多 50mg/100ml，最好是以 5 和 20mg/100ml 的浓度存在。

优选的制剂除溶剂水和活性物质 1 和 2 的组合物之外，仅包含氯苄烷铵和乙二胺四乙酸钠。在另一优选的实施方案中则没有乙二胺四乙酸钠。

根据本发明的不含推进剂的可吸入溶液尤其是使用能在数秒内喷雾所需治疗剂量的少量液体制剂以产生适于治疗吸入的气雾剂的吸入器。本发明范围内，优选的喷雾器是在一次喷雾动作中能将少于 100 微米，较好是少于

50 微升,更好是 20 和 30 微升间的活性物质喷雾以形成平均颗粒大小少于 20 微米,较好是少于 10 微米的气雾剂,这样使得气雾剂的可吸入部分相当于治疗上的有效量。

这种不含推进剂的输送计量量的吸入用液体药物制剂的装置说明于例
5 如国际专利申请案 WO 91/14468 和 WO 97/12687(请尤其参考附图 6a 和 6b)。所说明的喷雾器(装置)以 Respimat®的商品名周知。

这种喷雾器(Respimata®)可以有利地使用以产生根据本发明含有活性物质 1 和 2 组合物的可吸入气雾剂。因为其圆柱体状和小于 9cm 到 15cm 长与 2cm 到 4cm 宽的手持大小,这种装置可被病患者随时携带。该喷雾器使用高
10 压通过小喷嘴喷洒出限定体积的药物制剂,而产生可吸入的气雾剂。

优选的雾化器基本上包含了一个上外壳部分、一个泵室、一个喷嘴、一个锁定机制、一个弹簧外壳、一个弹簧和一个贮存用容器,其特征为:

- 固定在上外壳部分且在一端包含一个具有喷嘴的喷嘴体或配置喷嘴的泵室,
- 15 - 具有阀门的中空柱塞,
- 功率输出突缘,其中固定中空柱塞且其位在上壳体部分,
- 位在上壳体部分的锁定机制,
- 具有弹簧包含其中的弹簧壳体,其通过旋转轴承而可旋转地装设在上壳体,
- 20 - 以轴向装在弹簧壳体上的下壳体部分。

具有阀门的中空柱塞相当于公开在 WO 97/12687 中的装置。它部分凸入泵小室的圆柱体内且在圆柱体中为可轴向移动。尤其参考附图 1 至 4,特别是附图 3,以及本说明书的相关部分。具有阀门的中空柱塞会以其高压端在弹簧启动的时刻在液体上释出 5 至 60Mpa(大约 50 至 600 巴),优选 10 至 60
25 Mpa(大约 100 至 600 巴)的压力,而该液体就是经计量量的活性物质溶液。每次喷雾以 10 至 50 微升的体积是较佳的,而 10 至 20 微升的体积更佳,并且 15 微升的体积是最佳的。

该阀门优选是装设在面对活门体的中空柱塞的末端。

喷嘴体中的喷嘴优选是显微结构,即以显微技术生产的。显微结构阀门
30 体公开于例如 WO-94/07607;列入本说明书中作为参考,尤其是其中的附图 1 和相关的说明。喷嘴体包含例如稳固地连接在一起的两张玻璃和或硅片,

至少其中之一具有一个或多个连结喷嘴入口端到喷嘴出口端的显微结构管道。在喷嘴出口端至少有一个圆形或非圆形的开口；2至10微米深和5至15微米宽，该深度优选是4.5至6.5微米而长度优选是7至9微米。

在多个喷嘴开口的情形中，优选是两个喷嘴，喷嘴体中喷嘴的喷洒方向可彼此平行延伸或朝喷嘴开口的方向相互倾斜。在出口端具有至少两个喷嘴开口的喷嘴体中，喷洒的方向可相互成 20° 至 160° 的角度，优选是 60° 至 150° ，最好是 80° 至 100° 。喷嘴开口优选是以10至200微米的间距排列，更好是10至100微米的间距，最好是30至70微米的间距。50微米的间距为最佳。因此喷洒的方向可在喷嘴开口的附近相遇。

10 液体药物制剂以具有至高达600巴较好是200至300巴的进入压力，冲击喷嘴体，且通过喷嘴口雾化成可吸入的气雾剂。气雾剂的优选颗粒或液滴大小至多达20微米，优选是3至10微米。

锁定机制含有一个弹簧，优选是一个圆柱体的螺旋压缩弹簧，作为机械能的储存器。该弹簧作用在作为跳跃件的动力突缘上，该弹簧的移动是通过15 锁定元件的位置来测定的。动力突缘的移动受到上方与下方定位器精密地限制。该弹簧优选是通过一个动力加强的齿轮，例如一个螺旋推入齿轮，通过上壳体部分逆着下壳体中的弹簧小壳体旋转时所产生的外转矩而拉紧。在这种情形中，上壳体部分和动力突缘具有单一或多个楔形齿轮。

具有保证锁定表面的锁定件是安置在环绕动力启动突缘的环上。其包含20 例如固有的径向弹性而可变形的塑料环或金属环。该环是安置在与雾化器的轴成直角的平面上。在弹簧拉紧后，该锁定件的锁定表面移入动力突缘的路径并防止弹簧松弛。该锁定件是通过一个按钮来启动。该启动按钮与锁定件连接或偶联。为了启动锁定机制，该启动按钮平行移动到环状平面，优选是进入该雾化器；这引起可变形环在环状平面中变形。构建锁定件机制的详细25 内容在WO 97/20590中给出。

下壳体部分以轴向推过弹簧壳体并且覆盖住支架、转轴的驱动和液体的贮存容器。

当雾化器启动时，上壳体部分相对于下壳体部分旋转，而下壳体部分则带着弹簧壳体一起。弹簧因而被螺旋推进齿轮组压缩而拉紧，并且该锁定机30 制自动啮合。旋转的角度优选是360度的完整数目的部分，例如180度。在弹簧拉紧的同时，位在上壳体的动力启动部分以某个距离移动，而中空的活

塞则退回泵室的圆柱体中，因而一些液体从贮存容器中吸出而进入到喷嘴前的高压室中。

若需要，可将一些含有待雾化液体的可替换贮存容器一个接一个推进雾化器中并连续使用。该贮存容器包含根据本发明的水性气雾剂制剂。

- 5 该雾化过程是通过轻轻压在启动钮而起始的。因此，该锁定机制打开动力件的通路。拉紧的弹簧把活塞推入泵小室的圆柱体中。该液体以雾化形式离开雾化器的喷嘴。

更详细的构建揭示于 PCT 申请案 WO 97/12683 和 WO 97/20590，在本说明书中列为参考资料。

- 10 雾化器(喷雾器)的组件是由适用于其目的的材料所构成。若操作许可，则该雾化器的壳体以及其他部件优选由塑料制成，例如通过注射成型。为了药物的目的，使用生理学上安全的材料。

附在本专利申请的附图 2a/b 与 WO 97/12687 的附图 6a/b 完全相同，其表示可有利地用于吸入本发明的水性气雾剂制剂的喷雾器(Respimat®)。

- 15 附图 2a 表示具有拉紧弹簧的雾化器的整个纵向切面，而附图 2b 是表示具有松弛弹簧的雾化器的整个纵向切面。

- 上壳体部分 51 包含泵小室 52，其末端装有雾化器喷嘴的支架 53。在支架中的是喷嘴体 54 和滤器 55。固定在锁定机制的动力突缘 56 的中空活塞 57 部分凸入泵小室的圆柱体中。中空活塞末端带有阀体 58。该中空活塞是通过密封垫 59 封住。在上壳体部分中的是塞子 60，当弹簧松弛时，其上的驱动突缘就毗连。在驱动突缘上的是制动器 61，当弹簧拉紧时驱动突缘就会在制动器上毗连。弹簧拉紧后，该锁定件 62 移动到制动器 61 和上壳体部分中的支架 63 之间。启动钮 64 是连接到锁定件上。上壳体部分在出口件 65 处终止，并且通过可置放在其上的保护盖 66 将其封住。

- 25 通过咬住凸耳(snap-in lugs)69 和旋转轴承使具有压缩弹簧 68 的弹簧壳体 67 可旋转地装在上壳体部分。将下壳体部分 70 推越弹簧壳体。在弹簧壳体内是要雾化液体 72 的可替换贮存容器 71。将贮存容器用塞子 73 封住，经过塞子将中空活塞能插入贮存容器中并且将其末端浸在该液体中(活性物质溶液的供应)。

- 30 用于机械计数装置的转轴 74 装在弹簧壳体的盖子里，在面向上壳体部分的转轴末端是驱动小齿轮 75。滑动器 76 位于转轴上。

上述喷雾器适用于喷雾本发明的气雾剂制剂以产生适用于吸入的气雾剂。

若根据本发明的制剂是使用上述的方法(Respimat®)进行喷雾,其输送量应相当于一个设定量,在至少 97%而优选是至少 98%的吸入器的所有操作
5 (喷洒动作)中,允许偏差不大于该量的 25%,优选是 20%。优选的是在每一动作中输送 5 和 30 毫克之间的制剂,最好是 5 和 20 毫克之间的制剂作为设定量。

然而本发明的制剂也可通过除了上述以外的吸入器进行喷雾,例如:射流吸入器。

10 因而,在另一方面,本发明是关于上述不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液形式的药物制剂,而该制剂与适用于施用这种制剂的装置相结合,优选是与 Respimat®结合。优选的是本发明是关于不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液,其特征在于活性物质 1 和 2 的组合物与已知名为 Respimat®的装置相结合。此外,本发明关于上述用于吸入的装置,优选是 Respimat®,其特征在于含有
15 前述的本发明不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液。

根据本发明不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液可呈浓缩物的或可立即使用的经消毒的可吸入溶液或悬浮液,以及设计用于 Respimat®的上述溶液或悬浮液。立即可使用的制剂可从浓缩物产生,例如通过添加等渗的盐水溶液。立即可使用的消毒制剂可使用能量操作的固定的或可手提的喷雾器进行给
20 药,该喷雾器通过超声波或以文丘里(Venturi)原理或其他原理产生的压缩气体而产生可吸入的气雾剂。

因此,在另一方面,本发明是关于上述不含推进剂的可吸入溶液或悬浮液形式的药物制剂,其形式为浓缩物或可立即使用的结合适用于这些溶液给药的装置的制剂,其特征在于装置是以能量操作的无支架的或手提式喷雾器,
25 该喷雾器是通过超声波或以文丘里原理或其他方法产生的压缩气体方式产生可吸入的喷雾剂。

以下的实施例是通过实例更详细地说明本发明,而非将本发明的范围限制在以下的具体实例中。

起始材料

30 溴化替托品

用于以下制剂实例的溴化替托品可以按欧洲专利申请案 418 716 A1 所

述方法制得。

为了制备本发明的可吸入粉末，亦可使用晶体溴化替托品单水合物。这种晶体状的溴化替托品单水合物可通过下述方法制得。

在一个适当的反应容器中，将 15.0kg 的溴化替托品放置在 25.7kg 的水中。将混合物加热至 80-90℃并在恒定温度下搅拌直到形成澄清的溶液。把用水湿润的活性炭(0.8kg)悬浮在 4.4kg 的水中，将此混合物添加到含有溴化替托品的溶液中并将所得到的混合物用 4.3kg 的水冲洗。将从而得到的混合物在 80-90℃搅拌至少 15 分钟然后通过一个加热过的滤器过滤到预热至外部温度为 70℃的装置中。将此滤器用 8.6kg 的水冲洗。将装置里的内含物以每 20 分钟冷却 3-5℃的方式冷却至 20-25℃的温度。用冷水将装置进一步冷却至 10-15℃，通过搅拌至少再 1 个小时使结晶完全。利用抽吸过滤干燥器分离出晶体，把分离的晶体浆料用 9 升的冷水(10-15℃)和冷的丙酮(10-15℃)冲洗。将所得的晶体在 25 氮气流下干燥两小时。

产率：13.4kg 溴化替托品单水合物(理论值的 86%)。

将所得晶状的溴化替托品单水合物通过已知方法进行微粉化以制备平均颗粒大小相当于本发明书中特定的活性物质。

为了制备本发明的范围中提到而在现有技术中未知的化合物 2:

I.) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{3-[4-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

将 166 毫克丙烯酸和 0.77 毫升三乙胺溶于 10 毫升四氢呋喃的混合物在干冰/丙酮冷却浴中冷却至 -50℃，并与溶于 4 毫升四氢呋喃的 175 微升丙烯酸氯的溶液混合。将反应混合物在这温度下搅拌 45 分钟。然后在 20 分钟时间内滴加 427 毫克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-{3-[4-(2-氧代-四氢呋喃-4-基)哌嗪-1-基]-丙氧基}-喹唑啉的 10 毫升四氢呋喃溶液。然后使该反应混合物缓缓回温至 0℃，且在这温度下搅拌直到反应完全。然后与冰水混合形成粘稠的沉淀物。将此用乙酸乙酯/甲醇彻底萃取数次。将合并的有机相用饱和的氯化钠溶液冲洗，以硫酸镁干燥并进行蒸发。将微黄色树脂状的粗产物经硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(95:5)作淋洗剂而用色层法纯化。

产率：148 毫克(理论值的 31%)

R_f 值：0.45(硅胶，二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

质谱(ESI⁺):m/z=567, 569[M-H]⁺

以下化合物是以类似于 I) 的方法制得:

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-(2-{4-[(S)-(2-氧代-四氢呋喃-5-基)羰基]哌嗪-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

R_f值: 0.46(硅胶, 二氯甲烷/甲醇/浓氨水溶液=90:10:0.1)

5 质谱(ESI⁺):m/z=581, 583[M-H]⁺

II.) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[3-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

在氮气气氛下将 0.47 毫升三乙胺添加到 101 毫升丙烯酸的 5 毫升四氢呋喃的溶液中。将此混合物在干冰/丙酮冷却浴中冷却至大约 -50℃, 并和在 3 毫升四氢呋喃的 119 毫克丙烯酸氯混合, 形成无色的沉淀物。将悬浮液在此温度下再搅拌约 1 小时。然后在 -55℃ 下滴加 240 毫克 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[3-[(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)丙氧基]-喹唑啉的 7 毫升四氢呋喃的溶液。将反应混合物缓缓加热至 -30℃。在大约一小时后用冰/氯化钠冷却浴置换干冰/丙酮冷却浴。然后使反应混合物升温至约 0℃。反应一完全即将

10 反应混合物与水和二氯甲烷混合, 用氢氧化钠溶液使其成为碱性。分出的水相再次用二氯甲烷和少许甲醇进行萃取。把合并的有机萃取液用水冲洗, 予以干燥并且蒸发。把留下的黄色树脂经硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(98:2)作洗提剂而进行这层析法处理。把所要的产物与少许叔丁基甲醚搅拌, 把细晶状的沉淀物用吸滤法过滤, 再次用叔丁基甲醚冲洗并且在 50℃ 真空中干燥。

15 产率: 160 毫克(理论值的 60%)

R_f值: 0.42(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI⁺):m/z=526, 528[M-H]⁺

以下化合物是以类似于 II.) 的方法制得:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉

25

R_f值: 0.32(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI⁺):m/z=498, 500[M-H]⁺

(2) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉

30 R_f值: 0.30(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=95:5)

质谱(ESI⁺):m/z=550, 552[M+Na]⁺

(3) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]喹唑啉

质谱(ESI^+): $m/z=526, 528[\text{M}-\text{H}]^+$

III.) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-(N,N-二乙氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

在室温下将0.67毫升草酰氯和一滴二甲基甲酰胺添加到640毫克4-溴-2-丁烯酸的10毫升二氯甲烷的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌约半小时直到气体的产生终止。利用旋转式蒸发器在真空下使所形成的酰基氯从溶剂中释出。然后把粗产物溶解在10毫升二氯甲烷中并在以冰浴冷却下滴加到1.00克6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-环丙基甲氧基喹唑啉和1.60毫升 Hunig 碱在50毫升四氢呋喃中的混合物。将该反应混合物在冰浴中搅拌1.5小时并在室温下再搅拌两小时。然后添加2.90毫升二乙胺并将混合物在室温下搅拌2.5天。为了完成,将反应混合物过滤并将滤液蒸发。烧瓶中的残留物用色层法通过硅胶柱以乙酸乙酯/甲醇(19:1)洗提液纯化。

15 产率: 550 毫克(理论值的 40%)

熔点: 114°C

质谱(ESI^+): $m/z=498, 500[\text{M}+\text{H}]^+$

以下化合物是以类似于 III.)的方法制得:

(1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.53(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=510, 512[\text{M}-\text{H}]^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

25 熔点: 137°C

质谱(ESI^+): $m/z=470, 472[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.37(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

30 质谱(ESI^+): $m/z=488[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-

环戊氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.35(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=502[M+H]^+$

IV.) 4-[(3-甲基-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲氧基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉

在室温下将0.86毫升草酰氯和一滴二甲基甲酰胺添加到842毫克4-溴-2-丁烯酸在15毫升二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌约半小时直到气体的产生终止。利用旋转式蒸发器在真空下使所形成的酰基氯从溶剂中大量逸出。然后把粗产物溶解在10毫升二氯甲烷中并且在以冰浴冷却下在5分钟内滴加到1.0克6-氨基-4-[(3-甲基-苯基)氨基]-7-甲氧基-喹唑啉和2.0毫升Hunig碱在50毫升四氢呋喃的混合物中。将该反应混合物在冰浴中搅拌2小时并在室温下再搅拌2小时。然后添加6.7毫升humig碱、5.48克肌氨酸乙酯的盐酸盐和3毫升二甲基甲酰胺,并将全部在室温下搅拌过夜。为了完成,用旋转式蒸发器将反应混合物真空蒸发并使烧瓶中的残留物在75毫升乙酸乙酯和75毫升水之间分配。用水和饱和的食盐溶液洗涤有机相,以硫酸镁干燥并进行蒸发。粗产品用色层法通过硅胶柱以二氯甲烷/甲醇(20:1)淋洗以纯化。

产率: 326毫克(理论值的20%)

熔点: 122-124°C

20 质谱(ESI^+): $m/z=464[M+H]^+$

以下化合物是以类似于IV.)的方法制得:

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧基羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f 值: 0.62(氧化铝, 环己烷/乙酸乙酯=1:1)

25 质谱(ESI^+): $m/z=627,629[M]^+$

V.) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将950毫克4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[(4-{N-[(乙氧基羰基)-甲基]-N-((R)-2-羟基-3-甲氧基-丙基)-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和195微升甲磺酸在10毫升乙腈的溶液中回流加热约4小时。为了完成,使反应混合物在冰水浴中冷却,与75毫升乙酸乙酯和25毫升饱

和碳酸氢钠溶液混合并且剧烈搅拌 10 分钟。把有机相分出，用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤以硫酸镁干燥。在真空中蒸馏溶液，留下微褐色的泡沫体。

产率：610 毫克(理论值的 69%)

5 R_f 值：0.55(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=570, 572[M+H]^+$

VI.) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

10 将 700 毫克 4-[(3-甲基-苯基)氨基]-6-[(4-{N[(叔丁氧基羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基-丙-1-基)-氨基}-1-氧代-2-丁烯-1-基)氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 228 毫克对-甲苯磺酸水合物在 20 毫升乙腈中的混合物回流加热 5 小时。接着，另外再加入 200 毫克对-甲苯磺酸水合物并将混合物再次回流加热 5 小时，为完成把反应混合物蒸发至干。使烧瓶中的残留物分配在乙酸乙酯和饱和碳酸钠溶液之间。分出有机相，用饱和碳酸钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥并进行蒸发至干。通过 15 毫升乙醚中搅拌使油状的残留物结晶。

熔点：173-175°C

质谱(ESI^+): $m/z=540, 542[M+H]^+$

以下化合物是以类似于 VI.)的方法制得：

20 (1) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

R_f 值：0.54(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=540, 542[M+H]^+$

(2) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉

(该反应是在乙腈中与甲磺酸一起进行的)

R_f 值：0.38(硅胶，二氯甲烷/甲醇=9:1)

质谱(ESI^+): $m/z=556, 558[M+H]^+$

25 VII.) 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

30 将 90 微升甲磺酸添加到 380 毫克 4-[(3-溴-苯基)氨基]-6-[(2-{N[(叔丁氧

基羰基)甲基]-N-((S)-2-羟基-丙基)-氨基]-乙氧基)-7-甲氧基-喹唑啉在 8 毫升乙腈中的溶液中。将反应混合物回流加热约 3 小时,然后再添加另一当量的甲磺酸并继续回流加热直到反应完全。为了完成将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且以饱和的碳酸氢钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥并在真空中进行蒸干。将烧瓶中的残留物与乙醚搅拌并进行抽吸过滤。得到的白色固体的标题化合物。

产率: 280 毫克(理论值的 85 %)

熔点: 190°C

质谱: (ESI⁺): m/z=485, 487 [M-H]⁺

10 以下化合物是以类似于 VII.)的方法获得:

4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

(该反应是在乙腈中与三氟乙酸一起进行)

熔点: 212-213°C

15 质谱: (ESI⁺): m/z=461, 463 [M+H]⁺

VIII.) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

将 4.70 毫升草酰氯滴加到 4.50 克溴化巴豆酸在 60 毫升二氯甲烷的溶液中。然后添加一滴 N,N-二甲基甲酰胺。约 30 分钟后气体产生终止,则将反应混合物在旋转式蒸发器中蒸干。把粗制的溴巴豆酸氯化物溶于 30 毫升二氯甲烷中并在冰浴冷却下滴加到 7.00 克 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-氨基-7-环丙基甲氧基-喹唑啉和 10.20 毫升 Hunig 碱的 150 毫升四氢呋喃的溶液中。在冰浴冷却下将反应混合物搅拌大约 1.5 小时,并在室温下再搅拌 2 小时。然后添加 5.20 克 N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲胺,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。

25 为了完成,将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水彻底洗涤。有机相用硫酸镁干燥并进行蒸发至干。粗制产物用色层法通过硅胶柱先以乙酸乙酯而后以乙酸乙酯/甲醇(19:1)作为淋洗剂而纯化。

产率: 5.07 毫克(理论值的 51 %)

质谱: (ESI⁺): m/z=512, 514 [M-H]⁺

30 R_f值: 0.25(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

以下化合物是以类似于 VIII.)的方法制得:

- (1) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉
质谱: (ESI⁺): m/z=482, 484 [M-H]⁺
R_f值: 0.11(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
- 5 (2) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基]-7-环丙基甲氧基-喹唑啉
质谱: (ESI⁺): m/z=532 [M-H]⁺
R_f值: 0.40(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
- (3) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-(N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉
10 质谱: (ESI⁺): m/z=502 [M-H]⁺
R_f值: 0.20(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
- (4) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉
15 质谱: (ESI⁺): m/z=488 [M-H]⁺
R_f值: 0.25(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
- (5) 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉
20 质谱: (ESI⁺): m/z=514 [M-H]⁺
R_f值: 0.15(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)
- (6) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉
质谱: (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺
- (7) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉
25 质谱: (ESI⁺): m/z=486, 488 [M+H]⁺
R_f值: 0.45(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=5:1)
- (8) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊氧基-喹唑啉
30 质谱: (ESI⁺): m/z=528, 530 [M-H]⁺
R_f值: 0.25(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇=9:1)

(9) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊氧基-喹唑啉

质谱: (ESI⁺): m/z=508, 510 [M-H]⁺

熔点: 140℃

5 (10) 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

质谱: (ESI⁺): m/z=500, 502 [M+H]⁺

熔点: 110-112℃

10 (11) 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

质谱: (ESI⁺): m/z=500, 502 [M+H]⁺

R_f值: 0.23(硅胶, 乙酸乙酯/甲醇/浓氨水=90:10:0.1)

根据本发明包含 1 和 2 两种成分的特佳制剂说明于后, 但并非限制本发明的核心。

15 制剂实施例

可吸入粉末:

1)

成分	微克量/每胶囊
溴化替托品	10.8
EGFR 激酶抑制剂 2	3500
乳糖	3489.2
总量	7000

2)

成分	微克量/每胶囊
溴化替托品	21.7
EGFR 激酶抑制剂 2	3000
乳糖	3987.3
总量	7000

3)

成分	微克量/每胶囊
溴化替托品 × H ₂ O	22.5
EGFR 激酶抑制剂 <u>2</u>	5000
乳糖	4022.5
总量	10000

4)

成分	微克量/每胶囊
溴化替托品 × H ₂ O	22.5
EGFR 激酶抑制剂 <u>2</u>	5000
乳糖	1977.5
总量	7000

5 5)

成分	微克量/每胶囊
溴化替托品 × H ₂ O	22.5
EGFR 激酶抑制剂 <u>2</u>	5000
总量	5022.5

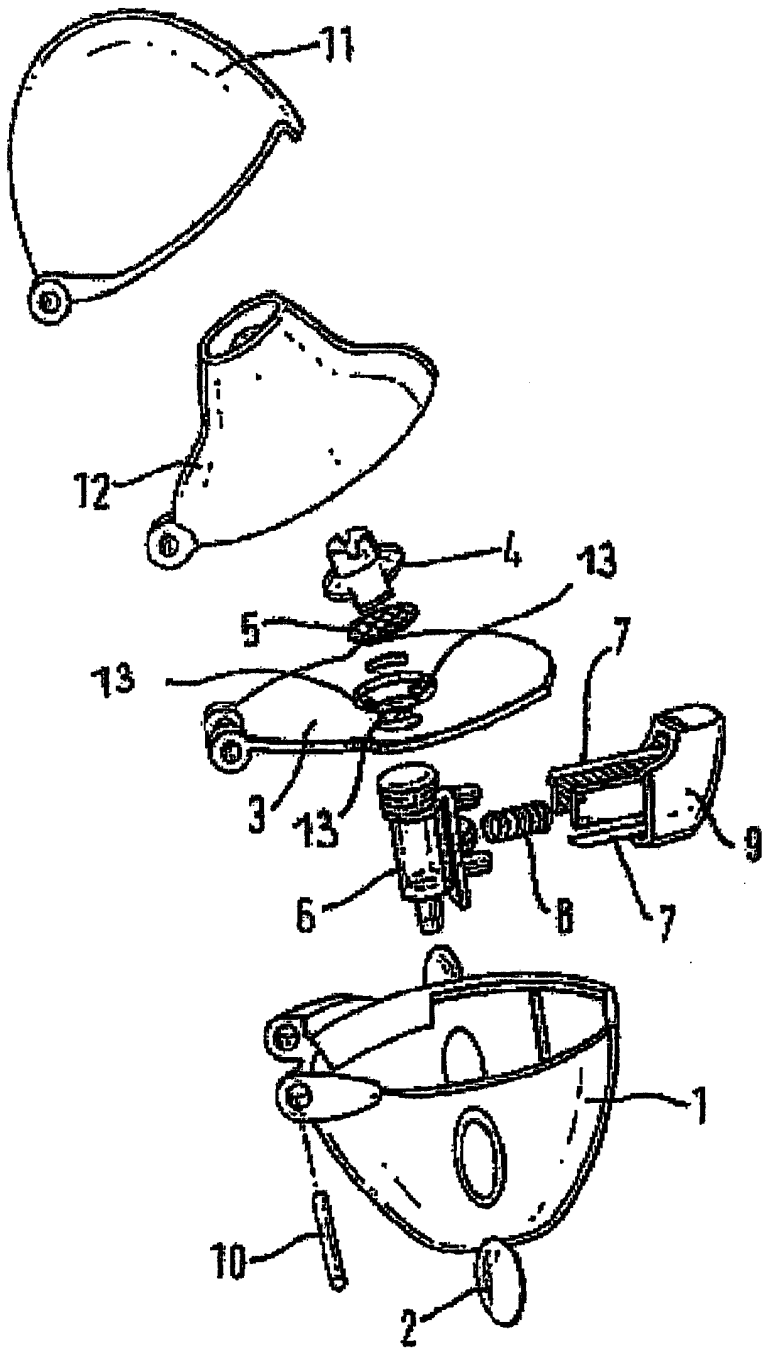


图 1

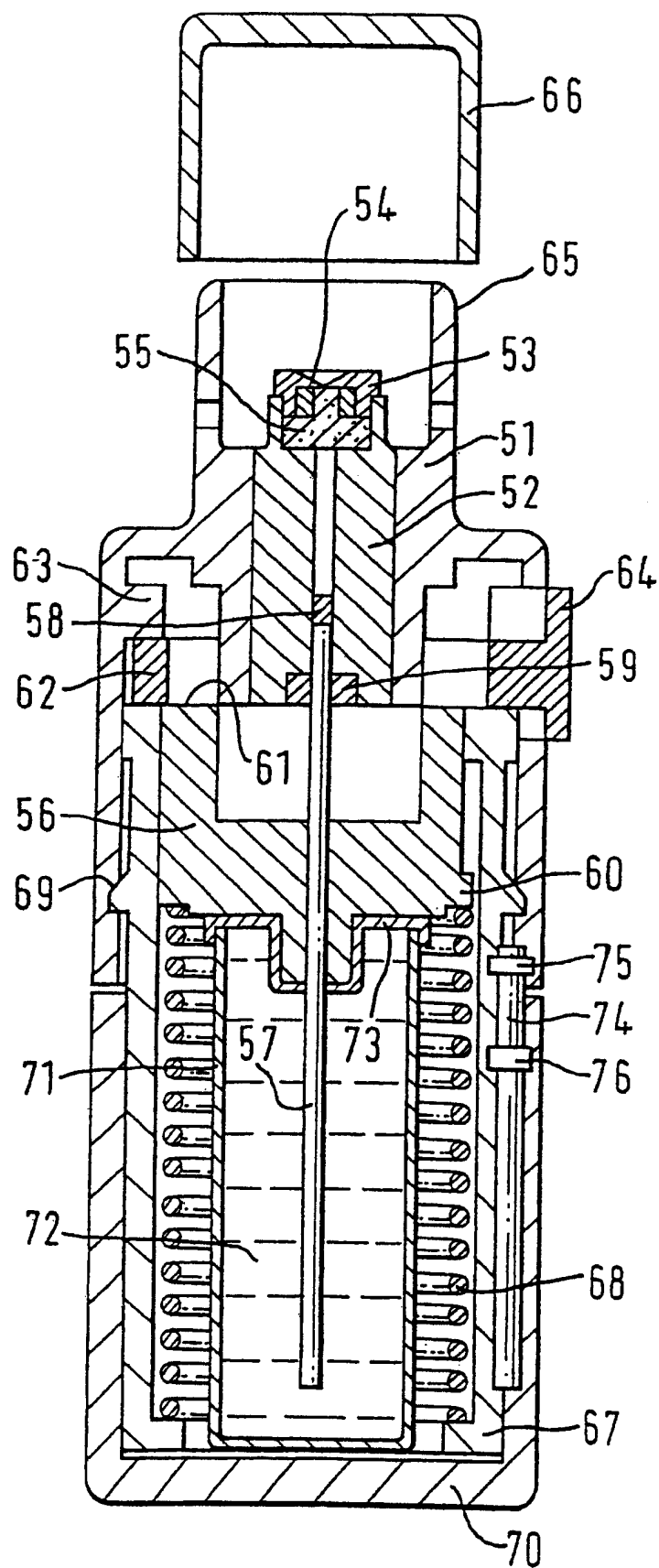


图 2a

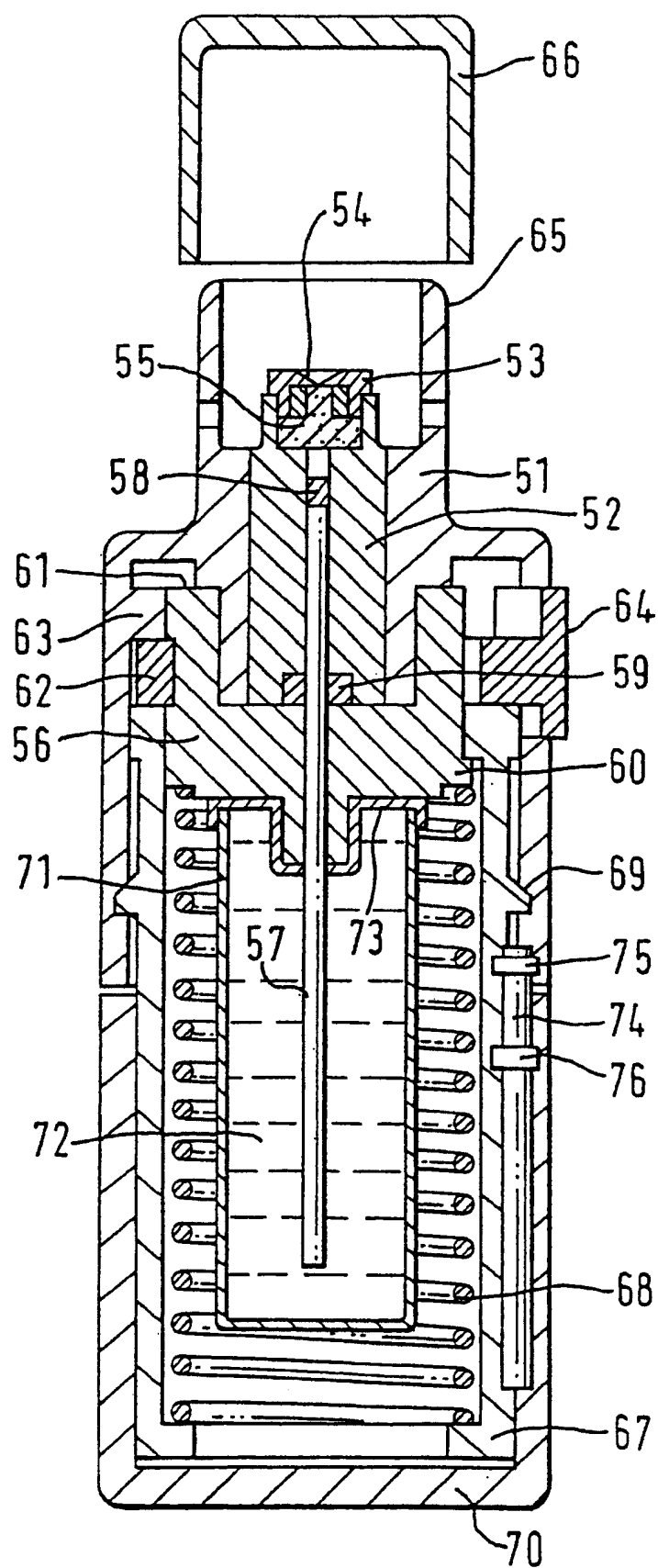


图 2b