

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D451/10

A61K 31/46

A61P 11/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808330.2

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646527A

[22] 申请日 2003.4.9 [21] 申请号 03808330.2

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 12 [33] DE [31] 10216428.2

[32] 2002. 12. 3 [33] DE [31] 10256317.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003669 2003.4.9

[87] 国际公布 WO2003/087097 德 2003.10.23

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.12

[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 罗尔夫·班霍尔泽

克里斯托弗·J·M·米德

赫尔穆特·迈斯纳

格尔德·莫希豪泽 迈克尔·佩雷特

迈克尔·P·皮珀 杰拉尔德·波尔

理查特·赖克尔

乔格·斯佩克 英戈·科尼茨基

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

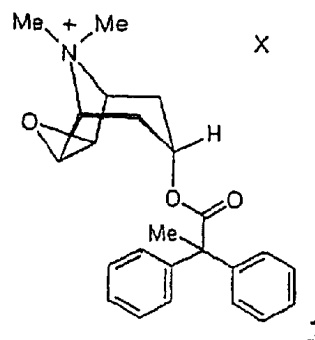
代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 4 页 说明书 26 页 附图 3 页

[54] 发明名称 包含 β 模拟剂 (BETAMIMETICS) 及
新颖抗胆碱酯酶的药物

[57] 摘要

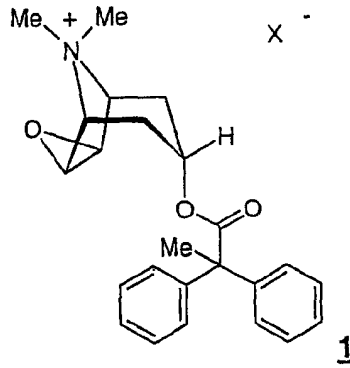
本发明涉及基于以长效 β_2 激动剂及新抗胆酯酶 (I) 的盐的新颖药物组合物, 其制法, 及其在治疗
呼吸道疾病中的用途。



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

1. 一种药物组合物，其特征在于其含一种或多种式 1 的盐

5



10

其中

X^- 是指有单一负电荷的阴离子，优选是选自氯化物，溴化物，碘化物，硫酸盐，磷酸盐，甲烷磺酸盐，硝酸盐，马来酸盐，醋酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，酒石酸盐，草酸盐，琥珀酸盐，苯甲酸盐，及对甲苯磺酸盐中的阴离子，

15

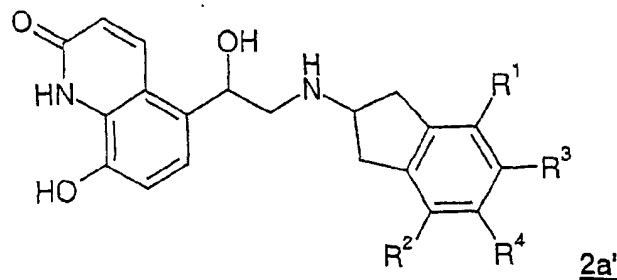
和一种或多种 β 模拟剂(2)(betamimetics)相组合，其视需要是对映体，对映体混合物的形式，或是其外消旋物的形式，并视需要是以溶剂合物或水合物的形式，及视需要加有医药上可接受的赋形剂。

20

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于活性物质 1 及 2 可共同存在于单一制剂内或分别存在于二个分开的制剂内。

3. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物，其特征在于 β 模拟剂 2 是沙美特罗盐，福莫特罗盐或式 2a' 化合物的酸加成盐。

25



30 其中

R^1 及 R^2 可相同或相异，是指氢或 C_1 - C_4 -烷基；

R^3 及 R^4 可相同或相异, 是指氢, C_1 - C_4 -烷基, $-O$ - C_1 - C_4 烷基, $-C_1$ - C_4 -亚烷基
- O - C_1 - C_4 烷基, 或

R^3 及 R^4 共同是 $-C_1$ - C_4 -亚烷基-或- O - C_1 - C_4 -亚烷基- O -的桥基团。

4. 根据权利要求 3 的药物组合物, 其特征在于化合物 2 是以盐酸, 氢溴
5 酸, 硫酸, 磷酸, 甲烷磺酸, 硝酸, 醋酸, 富马酸, 琥珀酸, 乳酸, 柠檬酸,
酒石酸, 1-羟基-2-萘羧酸, 4-苯基肉桂酸, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸或马来酸
的盐的形式存在。

5. 根据权利要求 3 或 4 的药物组合物, 其特征在于化合物 2 是沙美特罗
羟萘甲酸盐, 沙美特罗-4-苯基肉桂酸盐或沙美特罗-5-(2,4-二氟苯基)水杨酸
10 盐。

6. 根据权利要求 3 或 4 的药物组合物, 其特征在于化合物 2 是式 2a' 化
合物的盐,

其中

R^1 及 R^2 可相同或相异, 是指氢, 甲基或乙基;

15 R^3 及 R^4 可相同或相异, 是指氢, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 甲氧基, 乙氧
基, 甲氧基甲基, 或甲氧基乙基, 或

R^3 及 R^4 共同代表亚丙基, 亚丁基, $-O$ -亚乙基- O -或- O -亚丙基- O -之
一的桥基团。

7. 根据权利要求 3, 4 或 6 的药物组合物, 其特征在于化合物 2 是式 2a'
20 化合物的盐, 其中

R^1 及 R^2 可相同或相异, 是指氢, 或乙基;

R^3 及 R^4 可相同或相异, 是指氢, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或甲氧基甲基,
或

R^3 及 R^4 共同代表亚丁基或- O -亚乙基- O -中之一的桥基团。

25 8. 根据权利要求 3, 4, 6 或 7 的药物组合物, 其特征在于化合物 2 是式
2a'化合物的盐, 其中

a) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 是乙基; 或

b) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 是甲基; 或

c) R^1 及 R^2 是乙基及 R^3 及 R^4 是氢; 或

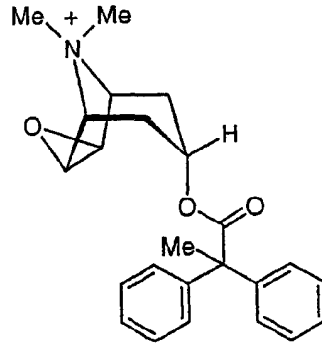
30 d) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 共同是亚丁基; 或

e) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 共同是- O -亚乙基- O -; 或

- f) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 是叔丁基；或
 g) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 是异丙基；或
 h) R^1 及 R^2 是氢及 R^3 及 R^4 是甲氧基甲基。

9. 根据权利要求 3 至 5 中之一的药物组合物，其特征在于 1'

5



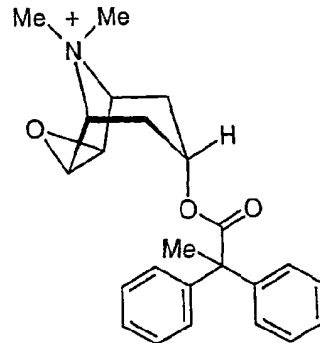
10

与沙美特罗 2' 的重量比是在约 1:30 至 400:1，优选是 1:25 至 200:1 的范围内。

10. 根据权利要求 3 或 4 的药物组合物，其特征在于化合物 2 是福莫特罗盐酸盐，福莫特罗硫酸盐或福莫特罗富马酸盐。

15

11. 根据权利要求 10 的药物组合物，其特征在于 1'



20

与福莫特罗 2' 的重量比是在约 1:10 至 300:1，优选是 1:5 至 200:1 的范围内。

25 12. 根据权利要求 1 至 11 中之一的药物组合物，其特征在于其为适于供吸入的制剂的形式。

13. 根据权利要求 12 的药物组合物，其特征在于其是选自可吸入的粉末，含推进剂的定剂量的气雾剂及无推进剂的可吸入的溶液的制剂。

30 14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其特征在于其是含有 1 及 2 并与适宜的生理上可接受的赋形剂相混合的可吸入的粉末，而这些赋形剂是选自单糖，双糖，寡糖及多糖，多元醇，盐，或这些赋形剂彼此的混合物。

15. 根据权利要求 14 的药物组合物，其特征在于赋形剂的最大平均微粒

大小至多达 250 微米，优选是 10 至 150 微米。

16. 根据权利要求 13 的药物组合物，其特征在于其为只含活性物质 1 及 2 作为其成分的可吸入的粉末。

17. 根据权利要求 13 的药物组合物，其特征在于其为含溶解的或分散形式的 1 及 2 的有推进剂的可吸入的气雾剂。

18. 根据权利要求 17 的药物组合物，其特征在于作为推进剂气体它含有烃属如正-丙烷，正-丁烷或异丁烯或卤代烃属如甲烷，乙烷，丙烷，丁烷，环丙烷或环丁烷的氯化及/或氟化衍生物。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物，其特征在于推进剂气体是 TG11，TG12，TG134a，TG227 或其混合物，优选是 TG134a，TG227 或其混合物。

20. 根据权利要求 17 至 19 中之一的药物组合物，其特征在于它含有至多达 5% 重量的活性物质 1' 和/或 2'。

21. 根据权利要求 13 的药物组合物，其特征在于其为含有作为溶剂的水，乙醇，或水及乙醇的混合物的无推进剂的可吸入的溶液。

22. 根据权利要求 21 的药物组合物，其特征在于其视需要可含有其他共溶剂及/或赋形剂。

23. 根据权利要求 22 的药物组合物，其特征在于其含有作为共溶剂成分的是含有羟基或其他极性基团，如醇，特别是异丙醇，二元醇，特别是丙二醇，聚乙二醇，聚丙二醇，二醇醚，甘油，聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。

24. 根据权利要求 22 或 23 的药物组合物，其特征在于作为赋形剂它含有表面活性剂，稳定剂，络合剂，抗氧化剂及/或防腐剂，矫味剂，药理上可接受的盐及/或维生素。

25. 根据权利要求 24 的药物组合物，其特征在于作为络合剂它含有乙二胺四乙酸或乙二胺四乙酸的盐，优选是乙二胺四乙酸钠。

26. 一种根据权利要求 1 至 25 中之一的药物组合物的用途，其是用于制备用于治疗呼吸道炎症或阻塞性疾病，特别是气喘或 COPD 中的药物。

包含 β 模拟剂(BETAMIMETICS)及
新颖抗胆碱酯酶的药物

5

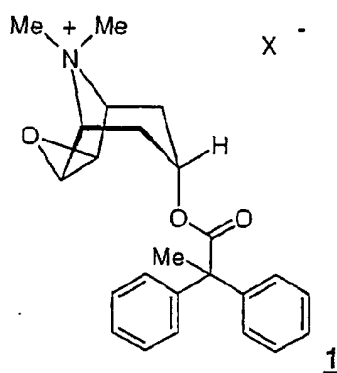
本发明涉及基于长效 β_2 激动剂及新抗胆碱能的盐的新颖药物组合物，其制法，及其在治疗呼吸道疾病中的用途。

发明的描述

10 本发明涉及基于长效 β_2 激动剂及新抗胆碱能的盐 1 的新颖药物组合物，其制法，及其在治疗呼吸道疾病中的用途。

本发明范围内所用的抗胆碱能剂为式 1 的盐

15



20

其中

X^- 是指有单一负电荷的阴离子，优选是选自氯化物，溴化物，碘化物，硫酸盐，磷酸盐，甲烷磺酸盐，硝酸盐，马来酸盐，醋酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，酒石酸盐，草酸盐，琥珀酸盐，苯甲酸盐，及对甲苯磺酸盐中的阴离子。

25

较佳是使用式 1 的盐，其中

X^- 是指有单一负电荷的阴离子，选自氯化物，溴化物，4-甲苯磺酸盐及甲烷磺酸盐，较佳是溴化物的阴离子。

最佳是使用式 1 的盐，其中

30 X^- 是指有单一负电荷的阴离子，选自氯化物，溴化物及甲烷磺酸盐，优选是溴化物中的阴离子。

根据本发明，特佳是式 1 的盐，其中 X^- 是指溴化物。

抗胆碱能药物可适宜地用于治疗多种疾病。特别要提及的是治疗气喘或 COPD(慢性阻塞性肺疾病)。治疗这些疾病时，WO 92/16528 提议用莨菪品，托平醇(tropenol)或托平(tropine)基本结构的抗胆碱能剂。

5 WO 92/16528 的基本问题是基于制备长效抗胆碱能活性化合物。为解决这问题，WO 92/16528 揭示中有莨菪品，托平醇(tropenol)或托平(tropine)的二苯乙醇酸酯。

治疗慢性疾病时常需制备一种长效性的药物组合物。这种药物一般可确保达到治疗效果所需的活性物质的浓度在体内维持较长时间而不需要重复多次给药这药物组合物。而且，如果隔较长时间才给予一次活性物质，可使病人在某种程度上有一种健康人的感觉。特别需要一种一天给予一次且有良好治疗效果的药物组合物。每天给予一次的优点是病人较易习惯于每天在固定时间使用药物。

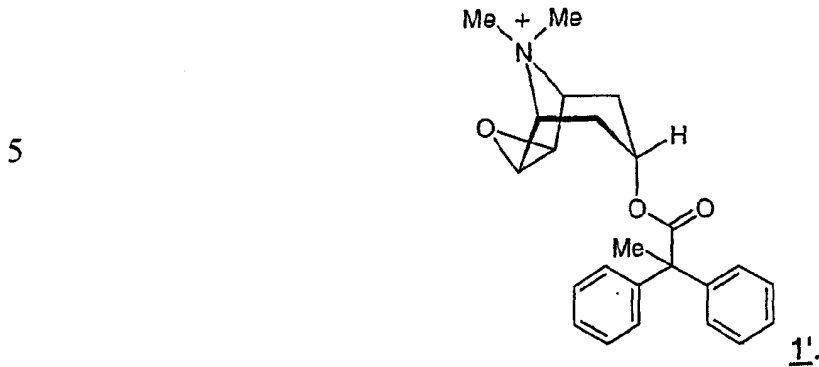
10 如果是一天给予一次的药物，则活性物质必须能符合特定需求。第一，给予药物组合物后其活性的发生须较快，且较理想的是其活性应在相当长一段时间内保持恒定的。另一方面，药物组合物的活性作用期应不超过的一天。理想的是，制备要一天给予一次的药物组合物并以适当剂量含有的活性物质是可适宜地控制。

15 现已发现，WO 92/16528 所公示的莨菪品，托平醇(tropenol)或托平(tropine)的酯并不符合这严格要求。由于其活性期特长，明显地超过约一天的要求，这些化合物不能用于以每天给予一次的治疗。但式 1 的盐符合这个要求。

20 令人惊奇的是，如果式 1 的抗胆碱能剂与一种或多种 β 模拟剂 2 合用，在治疗呼吸道炎症及/或阻塞疾病有出乎意外的治疗效果，特别是有协同作用。鉴于这种协同作用，本发明药物组合物可以较少于通常单一治疗所用的剂量使用。本发明的又一有利方面是，减少使用 β_2 激动剂的副作用。这方面的副作用是由 β 拟模剂引起的对心脏的刺激作用，特别是心动过速，心悸，心绞痛样痛及心律不整。

25 上述效果可见于二种活性物质以单一活性物质制剂同时给予时或见于此二种活性物质以分别的制剂相继给予时。根据本发明，优选是以单一制剂同时给予这二种活性物质成分。

在本发明范围内，任何 1 化合物都可认作是盐 1 中所含的下式盐的活性阳离子：



10

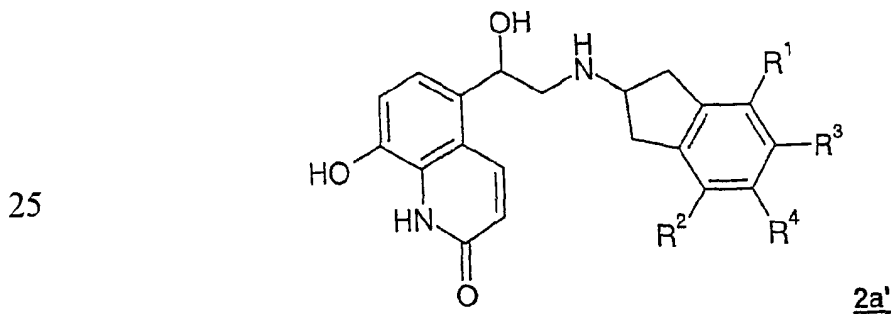
于上述药物组合物中，活性物质可含于单一制剂内或含于二种分别的制剂内。根据本发明，含于单一制剂内的活性物质 1 及 2 的药物组合物是优选的。

根据本发明，优选是用沙美特罗(salmeterol)盐或福莫特罗(formoterol)盐作为长效 β 模拟剂 2。 β 模拟剂 2 一词也包括其相关的对映体或其混合物。因此，本发明所谓优选的 β 模拟剂 2，沙美特罗盐及福莫特罗盐也包括 R-沙美特罗，S-沙美特罗，R,R-福莫特罗，S,S-福莫特罗，R,S-福莫特罗，S,R-福莫特罗的对映体盐及其混合物，尤以 R-沙美特罗及 R,R-福莫特罗的对映体盐为特别重要。化合物 2，根据本发明，也可以其水合物或溶剂合物的形式存在。

15

20

长效 β 模拟剂 2 也可以是式 2a' 化合物的盐，



其中

30 R^1 及 R^2 可相同或相异，是指氢或 C_1 - C_4 -烷基；

R^3 及 R^4 可相同或相异，是指氢， C_1 - C_4 -烷基， $-O$ - C_1 - C_4 烷基， $-C_1$ - C_4 -亚烷基

-O-C₁-C₄烷基, 或

R³及R⁴共同是-C₁-C₄-亚烷基-或-O-C₁-C₄-亚烷基-O-的桥基团。

本发明组合物内优选是使用式 2a'化合物的盐, 其中

R¹及R²可相同或相异, 是指氢, 甲基或乙基;

- 5 R³及R⁴可相同或相异, 是指氢, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 甲氧基, 乙氧基, 甲氧基甲基, 或甲氧基乙基, 或R³及R⁴共同代表亚丙基, 亚丁基, -O-亚乙基-O-或-O-亚丙基-O-之一的桥基团。

本发明组合物内更优选是使用式 2a'化合物的盐, 其中

R¹及R²可相同或相异, 是指氢, 或乙基, 优选是氢;

- 10 R³及R⁴可相同或相异, 是指氢, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或甲氧基甲基, 或

R³及R⁴共同代表亚丁基或-O-亚乙基-O-之一的桥基团。

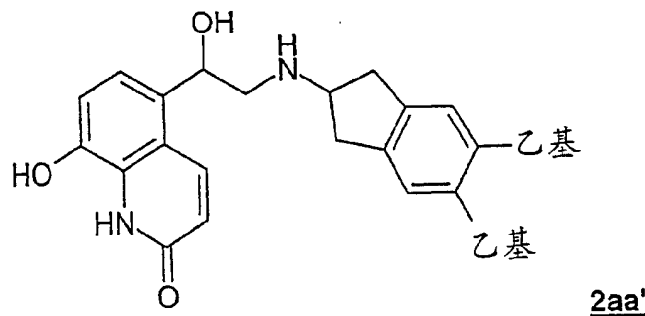
根据本发明, 本发明组合物内最佳使用如下式 2a'化合物的盐, 其中

- 15 a) R¹及R²是氢及R³及R⁴是乙基; 或
 b) R¹及R²是氢及R³及R⁴是甲基; 或
 c) R¹及R²是乙基及R³及R⁴是氢; 或
 d) R¹及R²是氢及R³及R⁴共同是亚丁基; 或
 e) R¹及R²是氢及R³及R⁴共同是-O-亚乙基-O-; 或
 f) R¹及R²是氢及R³及R⁴是叔丁基; 或
 20 g) R¹及R²是氢及R³及R⁴是异丙基; 或
 h) R¹及R²是氢及R³及R⁴是甲氧基甲基。

式 2a'化合物可由 WO 00/75114 得知。

上述化合物中, a)所界定的构造, 其中R¹及R²是氢及R³及R⁴是乙基, 在本发明药组合物中是极重要的。这化合物的酸加成盐以后称为化合物 2aa,

- 25 这化合物的游离基以下式 2aa'表示:



30

于本发明药物组合物中,化合物 2a'的盐可以其外消旋物,对映体或其混合物形式存在。由外消旋物分离对映体可用现有技术中已知方法进行(例如于手性相上进行色层方法,等)。如果式 2a'化合物的盐是以其对映体形式使用,优选是用其 C-OH 基团的 R 构形。

5 所用烷基,除非另有说明,是有 1 至 4 个碳原子的支链或直链的烷基。其例包括: 甲基, 乙基, 丙基, 或丁基。甲基, 乙基, 丙基, 或丁基各基团视需要可使用其缩写 Me, Et, Prop 或 Bu。除非另有说明, 丙基及丁基的定义也包括所有可能的异构物形式。例如, 丙基包括正-丙基及异丙基, 丁基包括异丁基, 仲丁基及叔丁基。

10 所用亚烷基, 除非另有说明, 是有 1 至 4 个碳原子的支链或直链的双键烷基桥。其例包括: 亚甲基, 亚乙基, 亚丙基或亚丁基。

所用烷氧基(也称作-O-C₁-C₄-烷基), 除非另有说明, 是有 1 至 4 个碳原子的支链或直链的通过氧原子连接的烷基。可提及的例有: 甲基氧基, 乙基氧基, 丙基氧基或丁基氧基。甲基氧基, 乙基氧基, 丙基氧基或丁基氧基视
15 需要以缩写 MeO, EtO, PropO, BuO 表示。除非另有说明, 丙基氧基及丁基氧基的定义也包括所有可能的异构体形式。例如, 丙基氧基包括正-丙基氧基及异丙基氧基, 丁基氧基包括异-丁基氧基, 仲-丁基氧基及叔-丁基氧基等。本发明范围内有时也以烷氧基一词取代烷基氧基一词。甲基氧基, 乙基氧基, 丙基氧基或丁基氧基各基团可视需要称作甲氧基, 乙氧基, 丙氧基或丁氧基。

20 所用亚烷基-烷基氧基, 除非另有说明, 是有 1 至 4 个碳原子的支链或直链的双键烷基桥, 可为烷基氧基作单-, 二-或三-取代的, 优选是单取代的。

在本发明范围内, 任何所谓化合物 2 应认为是其生理上可接受的酸加成盐。本发明 β 模拟剂 2 的生理上可接受的酸加成盐的实例是药物上可接受的盐, 其选自盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 甲烷磺酸, 醋酸, 富马酸, 琥珀酸,
25 乳酸, 柠檬酸, 酒石酸, 1-羟基-2-萘基羧酸, 4-苯基肉桂酸, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸或马来酸的盐。如有需要, 可用上述酸的混合物制备盐 2。

根据本发明, β 模拟剂 2 的盐优选是选自盐酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐, 磷酸盐, 富马酸盐, 甲烷磺酸盐, 4-苯基肉桂酸盐, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐, 马来酸盐, 及羟萘甲酸盐(xinafoate)。在 2 为沙美特罗(salmeterol)时, 特
30 佳的盐是选自盐酸盐, 硫酸盐, 4-苯基肉桂酸盐, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐, 及羟萘甲酸盐, 其中尤以 4-苯基肉桂酸盐, 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐, 特别

是羧基甲酸盐为重要。在 2 为福莫特罗(formoterol)时, 特佳的盐是选自盐酸盐, 硫酸盐及富马酸盐, 其中尤以盐酸盐及富马酸盐为特佳。根据本发明, 极重要的是福莫特罗富马酸盐, 在 2 是化合物 2aa'时, 2 的盐最佳是选自盐酸盐及马来酸盐, 其中尤以马来酸盐为特佳。

5 在本发明所指 β 模拟剂不是盐的形式时, 是指化合物 2'。例如, 不为盐形式的本发明 β 模拟剂 2'包括游离基形式的福莫特罗, 沙美特罗或式 2a'化合物, 本发明特佳的化合物 2 是沙美特罗羧基甲酸盐, 福莫特罗富马酸盐或式 2a'化合物的酸加成盐 2a。

10 在本发明范围内, β 模拟剂 2 也可指拟交感神经药物或 β -2-激动剂(β_2 -激动剂)。在本发明目的内, 所有这些词是可以互换的。

一方面, 本发明是关于上述药物组合物, 其除了治疗有效量的 1 及 2 外, 尚含有药物上可接受的载剂。另一方面, 本发明是关于上述药物组合物, 其除了治疗有效量的 1 及 2 外, 不含任何药物上可接受的载剂。

15 本发明也关于治疗有效量的盐 1 在制备含有长效 β 模拟剂 2 药物组合物以治疗呼吸道炎症或阻塞性疾病中的用途。优选是, 本发明是关于制备用于治疗气喘或 COPD 中的药物组合物的用途。

在本发明范围内, 化合物 1 及 2 可同时或相继给予, 根据本发明化合物 1 及 2 优选是同时给予。

20 本发明还关于治疗有效量的盐 1 及长效 β 模拟剂 2 在治疗呼吸道炎症或阻塞性病症, 特别是气喘或 COPD 中的用途。

25 活性物质 1 及 2 在本发明活性物质组合物内的比是可变化的。活性物质 1 及 2 可以其溶剂合物或水合物的形式存在。视所择化合物 1 及 2 而定, 本发明范围内所用的重量比是以各种盐的不同分子量而异。所以, 下述重量比是基于阳离子 1' 及 β 模拟剂沙美特罗, 福莫特罗和化合物 2aa' (=式 2a 化合物, 其中 R^1 及 R^2 代表氢, 及 R^3 及 R^4 代表乙基) 的游离基 2', 这也是本发明优选的。

例如, 如果使用福莫特罗, 本发明药物组合物可含 1' 及 2' 的比可从 1:10 至 300:1, 优选是 1:5 至 200:1, 尤佳的是 1:3 至 150:1, 更佳 1:2 至 100:1。

30 例如, 并非限制本发明范围, 本发明 1 及 2 的优选组合物可含有如下重量比的 1' 及福莫特罗 2': 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1,

32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1,
44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1,
56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1,
68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1,
5 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1,
92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, 99:1, 100:1。

含1及2的组合物的本发明药物组合物一般的给予剂量是使药理活性阳
离子1'及福莫特罗2'的总剂量5至5000微克,优选是10至2000微克,更
佳是15至1000微克,尤佳是20至800微克,根据本发明优选是30至600
10 微克,优选是40至500微克。

例如,本发明1及2组合物含阳离子1'及福莫特罗2'的每单剂的总量是
约10微克,15微克,20微克,25微克,30微克,35微克,40微克,45微
克,50微克,55微克,60微克,65微克,70微克,75微克,80微克,85
15 微克,90微克,95微克,100微克,105微克,110微克,115微克,120微
克,125微克,130微克,135微克,140微克,145微克,150微克,155微
克,160微克,165微克,170微克,175微克,180微克,185微克,190微
克,195微克,200微克,205微克,210微克,215微克,220微克,225微
克,230微克,235微克,240微克,245微克,250微克,255微克,260微
克,265微克,270微克,275微克,280微克,285微克,290微克,295微
20 克,300微克,305微克,310微克,315微克,320微克,325微克,330微
克,335微克,340微克,345微克,350微克,355微克,360微克,365微
克,370微克,375微克,380微克,385微克,390微克,395微克,400微
克,405微克,410微克,415微克,420微克,425微克,430微克,435微
克,440微克,445微克,450微克,455微克,460微克,465微克,470微
25 克,475微克,480微克,485微克,490微克,495微克,500微克,505微
克,510微克,515微克,520微克,525微克,530微克,535微克,540微
克,545微克,550微克,555微克,560微克,565微克,570微克,575微
克,580微克,585微克,590微克,595微克,600微克等。对本技术人员
应了解,上述每单剂的建议剂量不应认作是只限于上述数值。本技术人员也
30 应理解也包括约 ± 2.5 微克的浮动,特别是在小数范围内。在这些剂量范围内,
1'及2'的活性物可以上述重量比存在。

例如，并非限制本发明范围，本发明 1 及 2 的组合物所含阳离子 1' 及福莫特罗 2' 的量是使每单剂内含 8.3 微克 1' 及 2.5 微克 2'，8.3 微克 1' 及 4.9 微克 2'，8.3 微克 1' 及 9.8 微克 2'，8.3 微克 1' 及 14.7 微克 2'，8.3 微克 1' 及 19.6 微克 2'，8.3 微克 1' 及 24.4 微克 2'，16.5 微克 1' 及 2.5 微克 2'，16.5 微克 1' 及 4.9 微克 2'，16.5 微克 1'，9.8 微克 2'，16.5 微克 1' 及 14.7 微克 2'，16.5 微克 1' 及 19.6 微克 2'，16.5 微克 1' 及 24.4 微克 2'，33.0 微克 1' 及 2.5 微克 2'，33.0 微克 1' 及 4.9 微克 2'，33.0 微克 1' 及 9.8 微克 2'，33.0 微克 1' 及 14.7 微克 2'，33.0 微克 1' 及 19.6 微克 2'，33.0 微克 1' 及 24.4 微克 2'，49.5 微克 1' 及 2.5 微克 2'，49.5 微克 1' 及 4.9 微克 2'，49.5 微克 1' 及 9.8 微克 2'，49.5 微克 1' 及 14.7 微克 2'，49.5 微克 1' 及 19.6 微克 2'，49.5 微克 1' 及 24.4 微克 2'，82.6 微克 1' 及 2.5 微克 2'，82.6 微克 1' 及 4.9 微克 2'，82.6 微克 1' 及 9.8 微克 2'，82.6 微克 1' 及 14.7 微克 2'，82.6 微克 1' 及 19.6 微克 2'，82.6 微克 1' 及 24.4 微克 2'，165.1 微克 1' 及 2.5 微克 2'，165.1 微克 1' 及 4.9 微克 2'，165.1 微克 1' 及 9.8 微克 2'，165.1 微克 1' 及 14.7 微克 2'，165.1 微克 1' 及 19.6 微克 2'，165.1 微克 1' 及 24.4 微克 2'，206.4 微克 1' 及 2.5 微克 2'，206.4 微克 1' 及 4.9 微克 2'，206.4 微克 1' 及 9.8 微克 2'，206.4 微克 1' 及 14.7 微克 2'，206.4 微克 1' 及 19.6 微克 2'，206.4 微克 1' 及 24.4 微克 2'，412.8 微克 1' 及 2.5 微克 2'，412.8 微克 1' 及 4.9 微克 2'，412.8 微克 1' 及 9.8 微克 2'，412.8 微克 1' 及 14.7 微克 2'，412.8 微克 1' 及 19.6 微克 2'，412.8 微克 1' 及 24.4 微克 2'。

20 如果用作本发明优选的 1 及 2 的组合物中其中盐 1 是使用溴化物，2 是指福莫特罗富马酸盐，则上述列举的每单剂量所给予的活性物质 1' 及 2' 的量相当于以下每单剂所给予的 1 及 2 的量：10 微克 1 及 2.9 微克 2，10 微克 1 及 5.7 微克 2，10 微克 1 及 11.5 微克 2，10 微克 1 及 17.2 微克 2，10 微克 1 及 22.9 微克 2，10 微克 1 及 28.5 微克 2，20 微克 1 及 2.9 微克 2，20 微克 1 及 5.7 微克 2，20 微克 1 及 11.5 微克 2，20 微克 1 及 17.2 微克 2，20 微克 1 及 22.9 微克 2，20 微克 1 及 28.5 微克 2，40 微克 1 及 2.9 微克 2，40 微克 1 及 5.7 微克 2，40 微克 1 及 11.5 微克 2，40 微克 1 及 17.2 微克 2，40 微克 1 及 22.9 微克 2，40 微克 1 及 28.5 微克 2，60 微克 1 及 2.9 微克 2，60 微克 1 及 5.7 微克 2，60 微克 1 及 11.5 微克 2，60 微克 1 及 17.2 微克 2，60 微克 1 及 22.9 微克 2，60 微克 1 及 28.5 微克 2，100 微克 1 及 2.9 微克 2，100 微克 1 及 5.7 微克 2，100 微克 1 及 11.5 微克 2，100 微克 1 及 17.2 微克 2，100 微

克₁及22.9微克₂, 100微克₁及28.5微克₂, 200微克₁及2.9微克₂, 200微克₁及5.7微克₂, 200微克₁及11.5微克₂, 200微克₁及17.2微克₂, 200微克₁及22.9微克₂, 200微克₁及28.5微克₂, 250微克₁及2.9微克₂, 250微克₁及5.7微克₂, 250微克₁及11.5微克₂, 250微克₁及17.2微克₂, 250微克₁及22.9微克₂, 250微克₁及28.5微克₂, 500微克₁及2.9微克₂, 500微克₁及5.7微克₂, 500微克₁及11.5微克₂, 500微克₁及17.2微克₂, 500微克₁及22.9微克₂, 500微克₁及28.5微克₂。

如果用作本发明优选₁及₂的组合物中其中的₂是使用福莫特罗富马酸盐二水合物, 盐₁是指溴化物, 则上述列举的每单剂量所给予的活性物质₁及₂的量对应于下列每单剂中的₁及₂的量: 10微克₁及3微克₂, 10微克₁及6微克₂, 10微克₁及12微克₂, 10微克₁及18微克₂, 10微克₁及24微克₂, 10微克₁及30微克₂, 20微克₁及3微克₂, 20微克₁及6微克₂, 20微克₁及12微克₂, 20微克₁及18微克₂, 20微克₁及24微克₂, 20微克₁及30微克₂, 40微克₁及3微克₂, 40微克₁及6微克₂, 40微克₁及12微克₂, 40微克₁及18微克₂, 40微克₁及24微克₂, 40微克₁及30微克₂, 60微克₁及3微克₂, 60微克₁及6微克₂, 60微克₁及12微克₂, 60微克₁及18微克₂, 60微克₁及24微克₂, 60微克₁及30微克₂, 100微克₁及3微克₂, 100微克₁及6微克₂, 100微克₁及12微克₂, 100微克₁及18微克₂, 100微克₁及24微克₂, 100微克₁及30微克₂, 200微克₁及3微克₂, 200微克₁及6微克₂, 200微克₁及12微克₂, 200微克₁及18微克₂, 200微克₁及24微克₂, 200微克₁及30微克₂, 250微克₁及3微克₂, 250微克₁及6微克₂, 250微克₁及12微克₂, 250微克₁及18微克₂, 250微克₁及24微克₂, 250微克₁及30微克₂, 500微克₁及3微克₂, 500微克₁及6微克₂, 500微克₁及12微克₂, 500微克₁及18微克₂, 500微克₁及24微克₂, 500微克₁及30微克₂。

本发明活性物质组合物可含₁及₂, 例如在使用沙美特罗时, 其重量比为约1:30至400:1, 优选是1:25至200:1, 尤佳是1:20至100:1, 更佳是1:15至50:1。

例如, 并非限制本发明范围, 本发明₁及₂的优选组合物可含阳离子₁及沙美特罗₂的重量比为: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1,

10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1。

含1及2的组合物的本发明药物组合物一般是使每单剂的阳离子1'及沙美特罗2'的总剂量为5至5000微克, 优选是10至2000微克, 更佳是15至1000微克, 尤佳是20至800微克, 根据本发明优选是30至750微克, 较佳是40至700微克。

例如, 本发明1及2组合物含有1'及沙美特罗2'的单剂的总量是约15微克, 20微克, 25微克, 30微克, 35微克, 40微克, 45微克, 50微克, 55微克, 60微克, 65微克, 70微克, 75微克, 80微克, 85微克, 90微克, 95微克, 100微克, 105微克, 110微克, 115微克, 120微克, 125微克, 130微克, 135微克, 140微克, 145微克, 150微克, 155微克, 160微克, 165微克, 170微克, 175微克, 180微克, 185微克, 190微克, 195微克, 200微克, 205微克, 210微克, 215微克, 220微克, 225微克, 230微克, 235微克, 240微克, 245微克, 250微克, 255微克, 260微克, 265微克, 270微克, 275微克, 280微克, 285微克, 290微克, 295微克, 300微克, 305微克, 310微克, 315微克, 320微克, 325微克, 330微克, 335微克, 340微克, 345微克, 350微克, 355微克, 360微克, 365微克, 370微克, 375微克, 380微克, 385微克, 390微克, 395微克, 400微克, 405微克, 410微克, 415微克, 420微克, 425微克, 430微克, 435微克, 440微克, 445微克, 450微克, 455微克, 460微克, 465微克, 470微克, 475微克, 480微克, 485微克, 490微克, 495微克, 500微克, 505微克, 510微克, 515微克, 520微克, 525微克, 530微克, 535微克, 540微克, 545微克, 550微克, 555微克, 560微克, 565微克, 570微克, 575微克, 580微克, 585微克, 590微克, 595微克, 600微克, 605微克, 610微克, 615微克, 620微克, 625微克, 630微克, 635微克, 640微克, 645微克, 650微克, 655微克, 660微克, 665微克, 670微克, 675微克, 680微克, 685微克, 690微克, 695微克, 700微克等。对本领域技术人员应了解, 上述每单剂的建议剂量不应认作是只限于上述数值。本领域技术人员应理解也包括约 ± 2.5 微克的浮动, 特别是在小数范围内。在这些剂量范围内, 活性物质1'及2'可

以上述重量比存在。

例如，并非限制本发明范围，本发明 1 及 2 的组合物所含阳离子 1' 及沙美特罗 2' 的量是使每单剂内含 8.3 微克 1' 及 12.5 微克 2'，8.3 微克 1' 及 25 微克 2'，8.3 微克 1' 及 50 微克 2'，8.3 微克 1' 及 75 微克 2'，8.3 微克 1' 及 100 微克 2'，8.3 微克 1' 及 200 微克 2'，16.5 微克 1' 及 12.5 微克 2'，16.5 微克 1' 及 25 微克 2'，16.5 微克 1' 及 50 微克 2'，16.5 微克 1' 及 75 微克 2'，16.5 微克 1' 及 100 微克 2'，16.5 微克 1' 及 200 微克 2'，33.0 微克 1' 及 12.5 微克 2'，33.0 微克 1' 及 25 微克 2'，33.0 微克 1' 及 50 微克 2'，33.0 微克 1' 及 75 微克 2'，33.0 微克 1' 及 100 微克 2'，33.0 微克 1' 及 200 微克 2'，49.5 微克 1' 及 12.5 微克 2'，49.5 微克 1' 及 25 微克 2'，49.5 微克 1' 及 50 微克 2'，49.5 微克 1' 及 75 微克 2'，49.5 微克 1' 及 100 微克 2'，49.5 微克 1' 及 200 微克 2'，82.6 微克 1' 及 12.5 微克 2'，82.6 微克 1' 及 25 微克 2'，82.6 微克 1' 及 50 微克 2'，82.6 微克 1' 及 75 微克 2'，82.6 微克 1' 及 100 微克 2'，82.6 微克 1' 及 200 微克 2'，165.1 微克 1' 及 12.5 微克 2'，165.1 微克 1' 及 25 微克 2'，165.1 微克 1' 及 50 微克 2'，165.1 微克 1' 及 75 微克 2'，165.1 微克 1' 及 100 微克 2'，165.1 微克 1' 及 200 微克 2'，206.4 微克 1' 及 12.5 微克 2'，206.4 微克 1' 及 25 微克 2'，206.4 微克 1' 及 50 微克 2'，206.4 微克 1' 及 75 微克 2'，206.4 微克 1' 及 100 微克 2'，206.4 微克 1' 及 200 微克 2'，412.8 微克 1' 及 12.5 微克 2'，412.8 微克 1' 及 25 微克 2'，412.8 微克 1' 及 50 微克 2'，412.8 微克 1' 及 75 微克 2'，412.8 微克 1' 及 100 微克 2'，412.8 微克 1' 及 200 微克 2'。

20 如果本发明 1 及 2 优选组合物所用活性物质组合物其中盐 1 为溴化物，2 为沙美特罗羧基甲酸盐，则上述每单剂所给予的活性物质 1' 及 2' 的量相当于每单剂下述每单剂给予的 1 及 2 的量：10 微克 1 及 18.2 微克 2，10 微克 1 及 36.3 微克 2，10 微克 1 及 72.6 微克 2，10 微克 1 及 108.9 微克 2，10 微克 1 及 145.2 微克 2，10 微克 1 及 290.4 微克 2，20 微克 1 及 18.2 微克 2，20 微克 1 及 36.3 微克 2，20 微克 1 及 72.6 微克 2，20 微克 1 及 108.9 微克 2，20 微克 1 及 145.2 微克 2，20 微克 1 及 290.4 微克 2，40 微克 1 及 18.2 微克 2，40 微克 1 及 36.3 微克 2，40 微克 1 及 72.6 微克 2，40 微克 1 及 108.9 微克 2，40 微克 1 及 145.2 微克 2，40 微克 1 及 290.4 微克 2，60 微克 1 及 18.2 微克 2，60 微克 1 及 36.3 微克 2，60 微克 1 及 72.6 微克 2，60 微克 1 及 108.9 微克 2，60 微克 1 及 145.2 微克 2，60 微克 1 及 290.4 微克 2，100 微克 1 及

18.2 微克 2, 100 微克 1 及 36.3 微克 2, 100 微克 1 及 72.6 微克 2, 100 微克 1 及 108.9 微克 2, 100 微克 1 及 145.2 微克 2, 100 微克 1 及 290.4 微克 2, 200 微克 1 及 18.2 微克 2, 200 微克 1 及 36.3 微克 2, 200 微克 1 及 72.6 微克 2, 200 微克 1 及 108.9 微克 2, 200 微克 1 及 145.2 微克 2, 200 微克 1 及 290.4 微克 2, 250 微克 1 及 18.2 微克 2, 250 微克 1 及 36.3 微克 2, 250 微克 1 及 72.6 微克 2, 250 微克 1 及 108.9 微克 2, 250 微克 1 及 145.2 微克 2, 250 微克 1 及 290.4 微克 2, 500 微克 1 及 18.2 微克 2, 500 微克 1 及 36.3 微克 2, 500 微克 1 及 72.6 微克 2, 500 微克 1 及 108.9 微克 2, 500 微克 1 及 145.2 微克 2, 500 微克 1 及 290.4 微克 2。

10 以单剂给予的本发明药物组合物中活性物质的量, 如以沙美特罗-4-苯基肉桂酸盐(4-苯基肉桂酸盐)及沙美特罗-5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐(5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐)代替化合物 2 沙美特罗羧基甲酸盐, 这也是本发明优选使用的, 可以以类似方法计算。

本发明活性物质组合物可含 1' 及 2aa', 其重量比为约 1:30 至 400:1, 优选是 1:25 至 200:1, 优选是 1:20 至 100:1, 更佳是 1:15 至 50:1。

例如, 并非限制本发明范围, 本发明优选 1 及 2 的组合物可含阳离子 1' 及化合物 2aa' 的重量比为: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1。

含 1 及 2 组合物的本发明药物组合物一般的给予剂量是使单剂含有阳离子 1' 及化合物 2aa' 的总剂量为 5 至 5000 微克, 优选是 10 至 2000 微克, 更佳是 15 至 1000 微克, 尤佳是 20 至 800 微克, 根据本发明优选是 30 至 750 微克, 优选是 40 至 700 微克。

例如, 本发明 1 及 2 组合物每单剂含有 1' 及 2aa' 的总量是约 15 微克, 20 微克, 25 微克, 30 微克, 35 微克, 40 微克, 45 微克, 50 微克, 55 微克, 60 微克, 65 微克, 70 微克, 75 微克, 80 微克, 85 微克, 90 微克, 95 微克, 100 微克, 105 微克, 110 微克, 115 微克, 120 微克, 125 微克, 130 微克, 135 微克, 140 微克, 145 微克, 150 微克, 155 微克, 160 微克, 165 微克,

170 微克, 175 微克, 180 微克, 185 微克, 190 微克, 195 微克, 200 微克, 205 微克, 210 微克, 215 微克, 220 微克, 225 微克, 230 微克, 235 微克, 240 微克, 245 微克, 250 微克, 255 微克, 260 微克, 265 微克, 270 微克, 275 微克, 280 微克, 285 微克, 290 微克, 295 微克, 300 微克, 305 微克, 5 310 微克, 315 微克, 320 微克, 325 微克, 330 微克, 335 微克, 340 微克, 345 微克, 350 微克, 355 微克, 360 微克, 365 微克, 370 微克, 375 微克, 380 微克, 385 微克, 390 微克, 395 微克, 400 微克, 405 微克, 410 微克, 415 微克, 420 微克, 425 微克, 430 微克, 435 微克, 440 微克, 445 微克, 450 微克, 455 微克, 460 微克, 465 微克, 470 微克, 475 微克, 480 微克, 10 485 微克, 490 微克, 495 微克, 500 微克, 505 微克, 510 微克, 515 微克, 520 微克, 525 微克, 530 微克, 535 微克, 540 微克, 545 微克, 550 微克, 555 微克, 560 微克, 565 微克, 570 微克, 575 微克, 580 微克, 585 微克, 590 微克, 595 微克, 600 微克, 605 微克, 610 微克, 615 微克, 620 微克, 625 微克, 630 微克, 635 微克, 640 微克, 645 微克, 650 微克, 655 微克, 15 660 微克, 665 微克, 670 微克, 675 微克, 680 微克, 685 微克, 690 微克, 695 微克, 700 微克等。本领域技术人员应了解, 上述每单剂的建议剂量不应认作是只限于上述数值。正如本领域技术人员所理解, 也包括约 ± 2.5 微克的浮动, 特别是在小数范围内。在这些剂量范围内, 1'及 2aa'可以上述重量比存在。

20 例如, 并非限制本发明范围, 本发明 1及 2的组合物所含阳离子 1'及 2aa'的总量是使每单一剂内例如含 8.3 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 8.3 微克 1'及 25 微克 2aa', 8.3 微克 1'及 50 微克 2aa', 8.3 微克 1'及 75 微克 2aa', 8.3 微克 1'及 100 微克 2aa', 8.3 微克 1'及 200 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 25 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 50 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 75 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 100 微克 2aa', 16.5 微克 1'及 200 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 25 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 50 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 75 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 100 微克 2aa', 33.0 微克 1'及 200 微克 2aa', 49.5 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 49.5 微克 1'及 25 微克 2aa', 49.5 微克 1'及 50 微克 2aa', 49.5 微克 1'及 75 微克 2aa', 49.5 微克 1'及 100 微克 2aa', 30 49.5 微克 1'及 200 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 25

- 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 50 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 75 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 100 微克 2aa', 82.6 微克 1'及 200 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 25 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 50 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 75 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 100 微克 2aa', 165.1 微克 1'及 200 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 25 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 50 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 75 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 100 微克 2aa', 206.4 微克 1'及 200 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 12.5 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 25 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 50 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 75 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 100 微克 2aa', 412.8 微克 1'及 200 微克 2aa'。
- 5
- 10 如果本发明 1 及 2 的优选组合物所用活性物质组合物中盐 1 为溴化物, 盐 2aa 为化合物 2aa' 的马来酸盐, 活性物质 1' 及 2aa' 的每单一剂的给予量为对应于以下每单剂给予 1 及 2aa 的量: 10 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 10 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 10 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 10 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 10 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 10 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 20 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 20 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 20 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 20 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 20 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 20 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 40 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 40 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 40 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 40 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 40 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 40 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 60 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 60 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 60 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 60 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 60 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 60 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 100 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 100 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 100 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 100 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 100 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 100 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 200 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 200 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 200 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 200 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 200 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 200 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 250 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 250 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 250 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 250 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 250 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 250 微克 1 及 259.2 微克 2aa, 500 微克 1 及 16.2 微克 2aa, 500 微克 1 及 32.4 微克 2aa, 500 微克 1 及 64.8 微克 2aa, 500 微克 1 及 97.2 微克 2aa, 500 微克 1 及 129.6 微克 2aa, 500 微克 1 及 259.2 微克 2aa。
- 15
- 20
- 25
- 30

本发明 1 及 2 活性物质组合物优选是以吸入给予。为达此目的，成分 1 及 2 必须制成适于吸入的形式。本发明可吸入的制剂包括可吸入的粉末，含推进剂的定计量气雾剂或无推进剂的可吸入的溶液。含活性物质 1 及 2 的本发明可吸入的粉末可由活性物质本身或活性物质与生理上可接受的赋形剂构成。在本发明范围内术语载剂可任选地代替术语赋形剂。在本发明范围内，无推进剂的可吸入的溶液也包括浓缩物或可立即使用的灭菌的可吸入的溶液。本发明这些制剂可含活性物质 1 及 2 组合物，其可混合一起的单一单剂或分开的二种制剂。可用于本发明范围内的这些制剂在后面说明部分详述。

A) 含本发明活性物质 1 及 2 组合物的可吸入的粉末：

10 本发明可吸入的粉末可含纯的 1 及 2 或与其相混合的生理上可接受的赋形剂。

如果活性物质 1 及 2 是与生理上可接受的赋形剂混合，则可用下述生理上可接受的赋形剂制备本发明可吸入的粉末：单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)，双糖(例如乳糖，蔗糖，麦芽糖)，寡糖及多糖(例如葡聚糖)，多元醇(例如山梨糖醇，甘露糖醇，木糖醇)，盐(例如氯化钠，碳酸氢钙)或这些赋形剂的混合物。优选是使用单-或双糖，虽则优选是用乳糖或葡萄糖，但并非唯一的，特别是其水合物形式。

在本发明可吸入的粉末的范围内，赋形剂的最大平均微粒大小至多为 250 微米，优选是 10 至 150 微米，最佳是 15 至 80 微米。在上述赋形剂中有时加入较细的平均微粒大小为 1 至 9 微米的赋形剂是较适宜的。这些较细的赋形剂也是选自上述赋形剂。最后，为要制备本发明可吸入的粉末，在赋形剂混合物内可加入微粒化的活性物质 1 及 2，平均微粒大小较佳是 0.5 至 10 微米，更佳是 1 至 5 微米。通过磨碎及微粒化，最后并将各成分混合以生产本发明可吸入的粉末是现有技术中已知的方法。本发明可吸入的粉末可制成含 1 及 2 的混合物的单一粉末混合物的形式并以此形式给予，也可制成只含有 1 或 2 的分开的可吸入的粉末的形式并以此形式给予。

本发明可吸入的粉末可使用现有技术中已知的吸入器给予。含一种或多种生理上可接受的赋形剂及 1 及 2 的本发明可吸入的粉末可用，例如，US 4570630A 中所述传送由使用测量室的供料的单一剂量的计量器，或用如 DE 36 25 685A 所揭示的吸入器给予。含有 1 及 2 的本发明可吸入的粉末及视需要组合有生理上可接受的赋形剂的可使用，例如已知称为 Turbuhaler® 的吸入

器或使用例如 EP237507 A 中所揭示的吸入器给予。优选是将含生理上可接受的赋形剂及 1 及 2 的本发明可吸入的粉末装入胶囊内(制成所谓吸入机(inhalettes)), 此胶囊是用于如 WO 94/28958 所述的吸入器内。

用于本发明药物组合的特佳的吸入器的吸入机如图 1 所示。

5 供由胶囊吸入粉末的药物组合物的便携式吸入器(Handyhaler)的特点是有二个窗 2 的外壳 1, 盖板(deck)3, 其中有空气入口, 并配有通过筛室 4 固定的筛 5, 连结到盖板 3 的吸入室 6, 在其上有二个尖梢 7 的推钮 9, 这推钮 9 可与弹簧 8 反向移动, 及一接口 12, 此接口通过转轴 10 连结到外壳 1, 盖板 3 及盖 11 上, 使能轻按打开或关闭, 以及空气孔 13 用于调节流阻。

10 如果本发明可吸入的粉末是包装在胶囊(吸入机)内作上述优选利用, 装入每一胶囊内的量应为 1 至 30 毫克, 这些胶囊, 根据本发明, 可一起或分开含有 1 或 1' 及 2 或 2' 的上述每次单剂的剂量。

B) 含活性物质 1 及 2 组合物的推进剂气体的吸入气雾剂:

15 本发明含推进剂气体的吸入气雾剂可含有以溶在推进气体中或分散在推进剂气体内的物质 1 及 2。1 及 2 可分别存在于分开的制剂内或一起存在于单一制剂内, 其中 1 及 2 两者可都是溶解的, 都是分散的, 或只有一种成分是溶解的而另一种成分是分散的。可用于制备本发明吸入气雾剂的推进剂气体是现有技术中已知的。适宜的推进剂气体是选自烃属, 如正-丙烷, 正-丁烷或异丁烷, 及卤代烃属如甲烷, 乙烷, 丙烷, 丁烷, 环丙烷或环丁烷的氟化衍生物。上述推进剂气体可单独使用或混合使用。特佳的推进剂气体是卤化的烷烃衍生物, 它选自 TG11, TG12, TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷), 及 TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物, 其中以推进剂气体 TG134a, TG227 及其混合物较佳。

25 本发明推进剂驱动吸入气雾剂也可含其他成分如共溶剂, 稳定剂, 表面活性剂, 抗氧化剂, 滑润剂及 pH 调节剂。所有这些成分都是现有技术中已知的。

30 本发明含推进剂气体的吸入气雾剂可含至多 5 重量%的活性物质 1 及/或 2。本发明气雾剂含, 例如, 0.002 至 5 重量%, 0.01 至 3 重量%, 0.015 至 2 重量%, 0.1 至 2 重量%, 0.5 至 2 重量%, 0.5 至 1 重量%的活性物质 1 及/或 2。

如果活性物质 1 及/或 2 是以分散形式存在, 活性物质微粒的平均微粒大

小优选是至多 10 微米，优选是 0.1 至 6 微米，更佳是 1 至 5 微米。

上述本发明推进剂驱动的吸入气雾剂可使用现有技术中已知的吸入器给药(MDIs = 计量剂的吸入器)。因此，另一方面，本发明是关于上述推进剂驱动的气雾剂形式的医药组合物与一种或多个适于给药这种气雾剂的吸入器
5 的组合。此外，本发明还关于吸入器，其特点在于其含有上述本发明含推进剂气体的气雾剂。本发明也关于装有适宜的阀的并可用于适宜的吸入器的药盒，其包含上述本发明含推进剂气体的吸入气雾剂。适宜的药盒及以本发明含推进剂气体的吸入气雾剂充填这些药盒的方法是现有技术已知的。

C) 含有本发明活性物质 1 及 2 的组合物的无推进剂的可吸入溶液或悬浮液:

10 本发明无推进剂的可吸入的溶液及悬浮液含有，例如，水性或醇性，优选是乙醇溶剂，视需要是与水溶剂混合的乙醇溶剂。如果使用水/乙醇溶剂混合物，乙醇与水的相对比是有限定的，但优选最大为 70% 容积，更佳是至多 60% 的乙醇容积。其余体积是水。分别含 1 及 2 或含这二者的溶液或悬浮液是使用适宜的酸调整 pH 至 2 至 7，优选是 2 至 5。pH 可用选自无机或有机
15 酸的酸调整。适宜的无机酸的实例包括盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸及/或磷酸。适宜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，醋酸，甲酸及/或丙酸等。优选的无机酸是盐酸及硫酸。也可使用已与活性物质中之一生成酸加成盐的酸。有机酸中以抗坏血酸，富马酸及柠檬酸优选。如有必要，也可使用上述酸的混合物，特别是除了酸化性质
20 外还有其他性质的酸的情况下，如用作矫味剂，抗氧化剂或络合剂，如柠檬酸或抗坏血酸。根据本发明，特佳的是使用盐酸以调整 pH。

根据本发明，在本制剂中加入乙二胺四乙酸(EDTA)或其一种已知的盐，乙二胺四乙酸钠，作为稳定剂或络合剂是不必要的。其他的实施方案中可含
25 这种化合物或这些化合物。在优选的实施方案中，基于乙二胺四乙酸钠的含量少于 100 毫克/100 毫升，优选是少于 50 毫克/100 毫升，更佳是少于 20 毫克/100 毫升。一般而言，吸入溶液中乙二胺四乙酸钠的含量优选是 0 至 10 毫克/100 毫升。

本发明无推进剂的可吸入溶液中可加共溶剂和/或其他赋形剂。优选的共
30 溶剂是含羟基或其他极性基团的溶剂，例如醇 - 特别是异丙醇，二元醇 - 特别是丙二醇，聚乙二醇，聚丙二醇，乙二醇醚，甘油，聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。本文中术语赋形剂及添加剂是指不是活性物质但可与活性物质

在药理上适宜的溶剂中调配，以增进活性物质制剂的的质量的任何药理上可接受的物质。这些物质优选的是无药理效果的，在有关所需治疗上没有明显的或至少没有非必要的药理效果。这些赋形剂及添加剂包括，例如，表面活性剂，如大豆卵磷脂，油酸，山梨糖醇酯，如多乙氧基醚，聚乙烯吡咯烷酮，
5 其他稳定剂，络合剂，抗氧化剂及/或延长制成的药物制剂存储寿命的防腐剂，矫味剂，维生素及/或其他现有技术中已知的添加剂。这些添加剂也包括医药上可接受的盐，如作为等张剂的氯化钠。

10 优选的赋形剂包括抗氧化剂如抗坏血酸，其先决条件是未曾用以调整pH，维生素A，维生素E，生育酚及类似维生素及人体内存在的维生素前体。

可用防腐剂以保护制剂免于受病原体污染。适宜的防腐剂是现有技术中已知的，特别是氯化鲸蜡基吡啶，氯苄烷铵或苯甲酸或苯甲酸盐如苯甲酸钠，其浓度是现有技术中已知的。上述防腐剂的浓度优选是至多50毫克/100毫升，更佳是5至20毫克/100毫升。

15 优选的制剂除溶剂水及活性物质1及2外，只含氯苄烷铵及乙二胺四乙酸钠。于另一实施方案中不含乙二胺四乙酸钠。

20 本发明无推进剂的可吸入溶液是使用能在数秒内喷出少量治疗剂量的液体制剂以产生适于治疗吸入的气雾剂的吸入器给药。在本发明范围内，优选的吸入器是能一次喷出其量少于100微升，优选是少于50微升，更佳是少于20至30微升活性物质溶液，以形成平均微粒大小小于20微米，优选是小于10微米的气雾剂的吸入器，其所喷出的可吸入部分的气雾剂相当于治疗有效量。

25 这些用于无推进剂输送定量液体药物组合物供吸入的装置说明于，例如，国际专利申请WO 91/14468及WO 97/12687(参考图6a及6b)。其中所述喷雾器名为Respimat[®]。

此喷雾器(Respimat[®])可有利地用以产生含活性物质1及2的本发明可吸入气雾剂。因为其呈圆筒形，其大小少于9至15公分长及2至4公分宽的轻便型，这装置病人可随身携带。这喷雾器使用高压通过小喷嘴喷出定量的药物制剂以产生可吸入的气雾剂。

30 优选的喷雾器主要由外壳上部，泵罩，喷嘴，锁定机制弹簧罩，弹簧，及储存容器构成，其特点在于

- 泵罩，其固定在外壳上部，并且其一端是具有喷嘴或喷嘴排列的喷嘴体，

- 中空活塞，其中有阀体，

- 驱动凸缘，其中设有中空柱活塞，并装在外壳上部，

5 - 锁定机制，位于外壳上部内，

- 弹簧罩，其内有弹簧，是通过旋转轴可旋转地装在外壳的上部，

- 外壳下部，其是以轴的方向装在弹簧罩上。

有阀体的中空柱塞相当于 WO 97/12687 所公开的装置。其部分突入于泵罩的圆柱体内，并可在圆筒内轴向地移动。请参照图 1 至 4，特别是图 3，及
10 说明的有关部分。有阀体的中空柱活塞对液体定量的活性物质溶液产生 5 至 60Mpa(约 50 至 600 巴)的压力，优选是 10 至 60Mpa(约 100 至 600 巴)，在弹簧启动时即达高压点。每次喷出优选是 10 至 50 微升，更佳是 10 至 20 微升，最佳是 15 微升。

阀体优选是装在面向阀体的中空柱活塞的终端。

15 喷嘴体内的喷嘴优选是微结构，即以微技术制造的。微结构的喷嘴体公开于，例如，WO 94/07607；列入本文作为参考，特别是图 1 及有关说明。

20 喷嘴体由，例如，二片坚固相连的玻璃和/或硅构成，至少其中之一有一个或多个微结构通道，此通道联结喷嘴入口端与喷嘴出口端。于喷嘴出口端有至少一个圆的或非圆的开口，此开口 2 至 10 微米深，5 至 15 微米宽，深度优选是 4.5 至 6.5 微米，长度优选是 7 至 9 微米。

25 在有多个喷嘴开口，优选是二个，喷嘴体内的喷嘴喷出方向可彼此平行延长，或彼此以喷嘴开口方向倾斜。在出口端有至少二个喷嘴开口的喷嘴体，喷出方向可彼此成 20 至 160°，优选是 60 至 150°，最佳是 80 至 100°。喷嘴开口优选是相距 10 至 200 微米排列，更佳是相距 10 至 100 微米，最佳是相距 30 至 70 微米。间距最佳是 50 微米。这样喷出方向会在喷嘴开口附近相遇。

30 液体药物制剂以至多达 600 巴，优选是 200 至 300 巴的进入压打向喷嘴体，通过喷嘴开口雾化成可吸入的气雾剂。这气雾剂的优选微滴大小是至多 20 微米，优选是 3 至 10 微米。

锁定机制有一弹簧，优选是圆筒状螺旋挤压弹簧，作为机械能储存。弹

簧作为启动元件作用于驱动凸缘上，其移动是由锁定件(locking member)的位置决定。驱动凸缘的行径(travel)由上及下制动件准确地限制。弹簧优选是通过力增强齿轮(power step-up gear)，例如螺旋推入齿轮(helical thrust gear)，以外扭距(external torque)加偏压，这外扭距是在外壳上部向外壳低部内的弹簧罩作反向旋转时产生。在这种情形下，外壳上部与驱动凸缘有单一或多个 V-形齿轮。

有啮合锁定表面的锁定件是排列在驱动凸缘周边的环上。其是由，例如，本质上可径向变形的塑料或金属的环构成。此环以与喷雾器轴成直角排列。在弹簧加偏压后，锁定件的锁定面即移入驱动凸缘途径，并防止弹簧松弛。锁定件是通过钮启动。启动钮连结到或耦合到锁定件上。为要启动锁定机制，启动钮是以与环平面(annular plane)平行移动，优选是进入喷雾器；这就使能变形的环在环平面内变形。有关锁定机制的细节见 WO 97/20590。

外壳低部是在弹簧罩上面轴向推动，盖住结构，轴的转动(drive of the spindle)及液体的储存容器。

当喷雾器被启动时，外壳上部相对于外壳低部进行转动，外壳低部即联上弹簧罩。弹簧因而被螺旋推入齿轮压缩并加偏压，锁定机制自动啮合。旋转角度优选是 360 度的整数部分，例如 180 度。在弹簧加偏压的同时，外壳上部内的驱动件(power takeoff part)即以一定距离移动，中空柱活塞退入泵罩(pump housing)内的圆筒内，结果是储存容器内的液体被吸出进入喷嘴前的高压室。

如有必要，可将多个含要雾化的液体的储容器依次推入雾化器内备用。储容器含本发明水性气雾剂制剂。

雾化过程是由轻压启动钮开始。结果是，锁定机制给驱动件(power takeoff member)开一通路。加偏压的弹簧将活塞推入泵壳的圆筒内。液体以雾的形式离开雾化器喷嘴。

结构的细节揭示于 WO 97/12683 及 WO 97/20590 号 PCT 申请中，今附上供参考。

雾化器的各部件是用适于此目的的材料制成。雾化器的外壳，以及在操作许可时的其他部件优选是用塑料制成，例如以注射成形制备。用于药学的时，是用生理上安全的材料。

本专利申请所附图 2a/b 与 WO 97/12687 的图 6a/b 相同, 显示有利地用于吸入本发明水性气雾剂的雾化器(Respimat[®])。

图 2a 显示在弹簧加偏压时雾化器的纵断面, 而图 2b 显示在弹簧松弛时雾化器的纵断面。

5 外壳上部(51)包含泵罩(52), 其终端装有雾化器喷嘴的固定器(53)。固定器内是喷嘴体(54)及过滤器(55)。中空柱活塞(57)固定在锁定机制的驱动凸缘(power takeoff flange)(56), 其部分凸入泵壳的圆筒内。于其终端, 中空柱活塞带有阀体(58)。中空柱活塞是通过密封垫(59)封闭。外壳上部内是止动器(stop)(60), 当弹簧放松时, 邻接驱动凸缘。在驱动凸缘上是止动器(61), 当
10 弹簧加偏压时, 其邻接驱动凸缘。在弹簧加偏压后, 由锁定件(62)移动在外壳上部内的止动器(61)及支撑体(63)间。启动钮(64)连接到锁定件上。外壳上部终止于接口件(mouthpiece)(65), 通过保护盖(66)而封住, 此保护盖可置于其上。

15 带有压缩弹簧(68)的弹簧罩(67)可通过咬接凸耳(snap-in lugs)(69)及旋转轴而装在外壳上部上。外壳低部(70)推过弹簧罩。弹簧罩内是可供置换的装要雾化的液体(72)的储容器(71)。储容器用塞(73)封住, 通过该塞, 中空柱活塞突入储容器内, 其终端浸入液体(活性物质源)内。

机械计数用的轴(74)是装于弹簧罩的盖内。在面向外壳上部的轴的终端是驱动齿轮(75)。滑动器(slides)(76)位于轴上。

20 上述喷雾器适于喷出本发明气雾剂制剂以产生适于吸入的气雾剂。

如果本发明制剂是使用上述方法(Respimat[®])雾化, 其投送量应相当于限定量的至少 97%, 优选是 98% 的吸入器全部操作, 其容许偏差不多于此量的 25%, 优选是不多于此量的 20%。优选是每次使用中, 有 5 至 30 毫克制剂, 最佳是有 5 至 20 毫克制剂作为限定质量投送。

25 但本发明制剂也可使用上述吸入器之外的吸入器, 例如喷射液流吸入器进行雾化。

因此, 在又一方面, 本发明是关于无推进剂的可吸入的溶液或悬浮液形式的药物制剂, 其结合适于给予这类制剂的装置, 优选是与 Respimat[®] 结合使用。优选的是, 本发明是关于无推进剂的可吸入的溶液或悬浮液, 其特点在于
30 于本发明活性物质 1 及 2 与已知的名为 Respimat[®] 的装置结合。此外, 本发明还关于供吸入用的上述装置, 优选是 Respimat[®], 其特征在于其含有上述本

发明无推进剂的可吸入的溶液或悬浮液。

根据本发明,优选是单剂内含有活性物质 1 及 2 的可吸入溶液。所谓“单剂”一词也包括在二-室的药盒内含二种成分 1 及 2 的制剂,如于 WO 00/23037 内所揭示的。今全文列入供参考。

- 5 本发明无推进剂的可吸入的溶液或悬浮液可以是浓缩物或立即可用的灭菌的可吸入溶液或悬浮液的形式,及上述可用于 RespiMat[®] 的溶液或悬浮液的形式。立即可用的制剂可用浓缩物通过,例如,加入等张生理盐水溶液制成。立即可用的灭菌的制剂可用能量-操作的独立式的或便携式的喷雾器给药,这喷雾器通过超声波或以 Venturi 原理和其他原理的压缩空气产生可吸入的气雾剂。
- 10

- 因此,另一方面,本发明是关于上述无推进剂的可吸入的溶液或悬浮液形式的药物组合物,其为浓缩物或立即可用的灭菌的可吸入溶液或悬浮液的形式,其结合适于给药这些溶液用的装置,其特点在于这装置是能量-操作的独立式的或便携式的喷雾器给药,这喷雾器通过超声波或以 Venturi 原理和其他方法压缩空气而产生可吸入的气雾剂。
- 15

下述实施例用以详细说明本发明,而非限制本发明范围于下述实施方案中。

首先描述本发明范围内所用化合物 1 及 2 的制备,这在现有技术中是已知的。

- 20 1) 式 1 化合物的制备:

1.a.:2,2-二苯基丙酰氯:

- 将 52.08 克(0.33 摩尔)草酰氯于 20°C 缓慢滴加到 25.0 克(0.11 摩尔)2,2-二苯基丙酸, 100 毫升二氯甲烷及 4 滴二甲基甲酰胺的悬浮液内。这混合物在 20°C 搅拌 1 小时,再于 50°C 搅拌 0.5 小时。蒸发除去溶剂,所剩残余物用于下一步骤,不必进一步纯化。
- 25

1.b.:莨菪品 2,2-二苯基丙酸酯:

- 将步骤 1.a. 所得残余物溶于 100 毫升二氯甲烷内,在 40°C 下向其中滴加 51.45 克(0.33 摩尔)莨菪品在 200 毫升二氯甲烷内的溶液。所得悬浮液于 40°C 下搅拌 24 小时,吸滤生成的沉淀,滤液先用水萃取,再用盐酸水溶液萃取。合并的水相用碳酸钠水溶液使成碱性,用二氯甲烷萃取,将有机相于 Na₂SO₄ 上干燥,蒸发至干,由残余物沉淀出盐酸盐。此产物以乙
- 30

睛重结晶纯化。

产额: 20.85 克(= 47% 理论产出率)

DC:Rf 值: 0.24(洗脱液:仲丁醇/甲酸/水 75:15:10);

熔点: 203-204℃。

5 1.c.: 莨菪品 2,2-二苯基丙酸酯甲溴化物:

将 11.98 克(0.033 摩尔)的步骤 1.b.的化合物, 210 毫升乙腈, 70 毫升二氯甲烷及 20.16 克(0.1 摩尔)46.92% 在乙腈内的溴甲烷于 20℃ 下合并, 放置 3 天。将此溶液蒸发至干, 残余物用异丙醇重结晶。

产额: 11.34 克(=75% 理论产出率); 熔点: 208-209℃。

10 $C_{24}H_{28}NO_3 \cdot xBr$ (458.4);

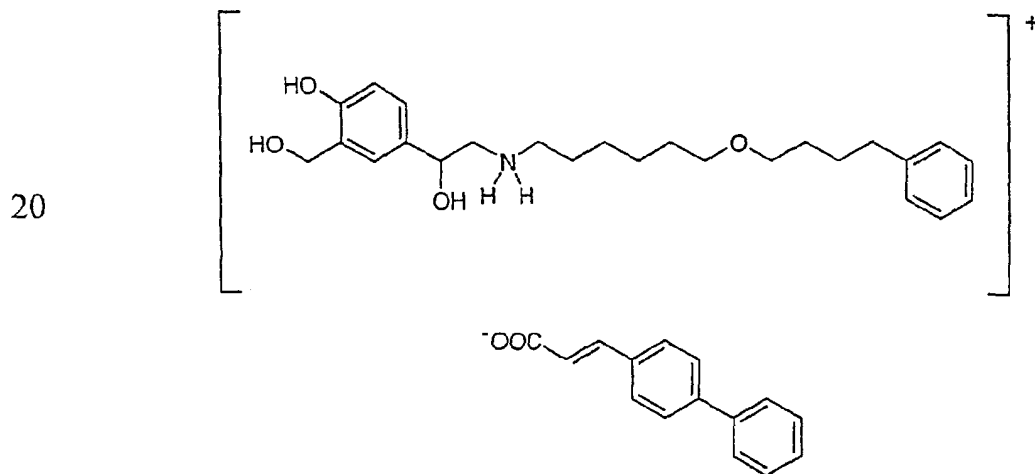
元素分析: 计算值: C(62.89)H(6.16)N(3.06)

实测值: C(62.85)H(6.12)N(3.07)

以类似步骤 1.3 方式可制得盐 1, 其中 X^- 指带有一负电荷的阴离子, 而不是溴化物。

15 2) 式 2 化合物的制备:

2.1: 沙美特罗-4-苯基肉桂酸盐 2b:

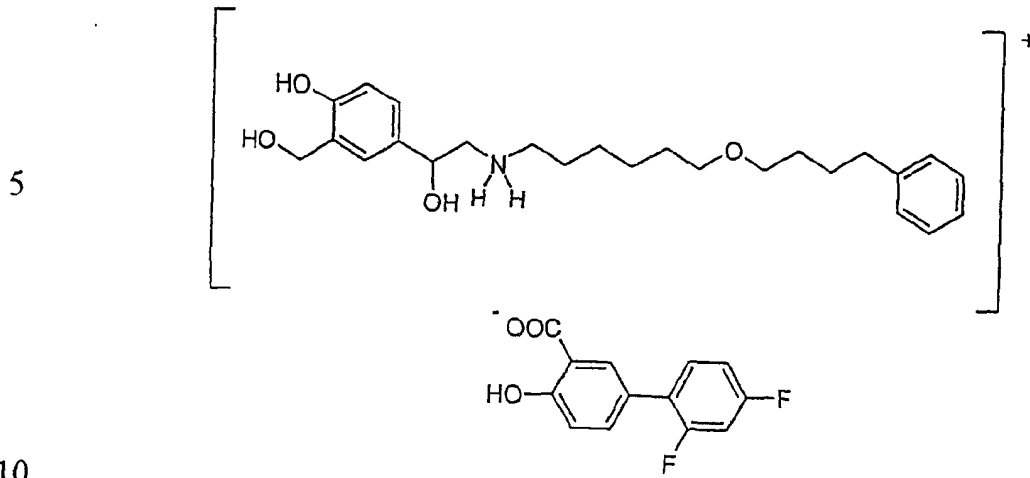


25

将 1.35 克(6 毫摩尔)4-苯基肉桂酸于 75 毫升醋酸乙酯内回流使之溶解。于这溶液中加入 2.5 克(6 毫摩尔)沙美特罗在 25 毫升醋酸乙酯的温热溶液。使这溶液冷却, 在室温搅拌 16 小时。过滤悬浮液, 沉淀物用醋酸乙酯及叔丁基甲基醚洗, 于 25-30℃ 真空干燥。得 47 克标题化合物, 为无色固体。熔

30 点: 109℃;

2.2:沙美特罗-5-(2,4-二氟苯基)水杨酸盐 2c:



将 30 克沙美特罗在 300 毫升醋酸乙酯内回流使之溶解。在这溶液内加入 18.3 克 5-(2,4-二氟苯基)水杨酸(Diflunial)。使这溶液冷至室温。过滤悬浮液，沉淀物用醋酸乙酯洗涤，于 35℃下真空干燥。得 46 克标题化合物，为无色固体。熔点：104℃；

15 以下实施例的制剂可以现有技术中已知方法制得用以进一步说明本发明，而非只限于这些实施例内容。

制剂实施例

A) 可吸入的粉末:

1)

成分	微克/胶囊
1'-溴化物	200
福莫特罗富马酸盐二水合物	12
乳糖	24788
总计	25000

20 2)

成分	微克/胶囊
1'-溴化物	100
沙美特罗羟苯甲酸盐	50
乳糖	12350
总计	12500

3)

成分	微克/胶囊
<u>1'</u> -溴化物	100
沙美特罗羟萘甲酸盐	50
乳糖	12250
总计	12500

4)

成分	微克/胶囊
<u>1'</u> -溴化物	200
福莫特罗富马酸盐二水合物	24
乳糖	24776
总计	25000

5)

成分	微克/胶囊
<u>1'</u> -溴化物	100
<u>2b</u>	50
乳糖	12350
总计	12500

6)

成分	微克/胶囊
<u>1'</u> -溴化物	200
<u>2c</u>	50
乳糖	12250
总计	12500

5 7)

成分	微克/胶囊
<u>1'</u> -溴化物	100
<u>2aa'</u> 马来酸盐	65
乳糖	12335
总计	12500

8)

成分	微克/胶囊
1'-溴化物	200
2aa'马来酸盐	65
乳糖	12335
总计	12500

B) 供吸入的含推进气的气雾剂

1) 悬浮液气雾剂:

成分	%重量
1'-溴化物	0.020
沙美特罗羟萘甲酸盐	0.066
大豆卵磷脂	0.2
TG11: TG12=2:3	加至 100

2) 悬浮液气雾剂:

成分	%重量
1'-溴化物	0.039
沙美特罗羟萘甲酸盐	0.033
无水乙醇	0.5
异丙基肉豆蔻酸酯	0.1
TG227	加至 100

5

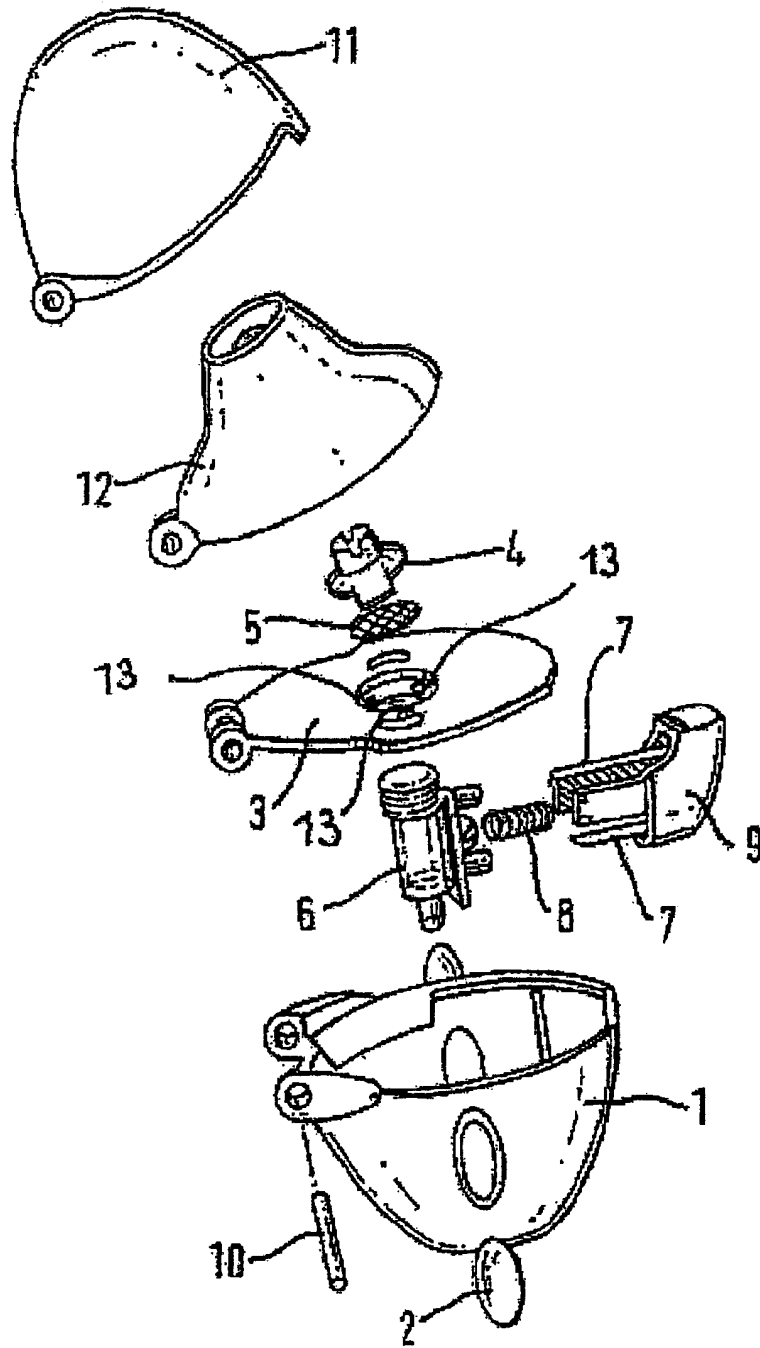


图 1

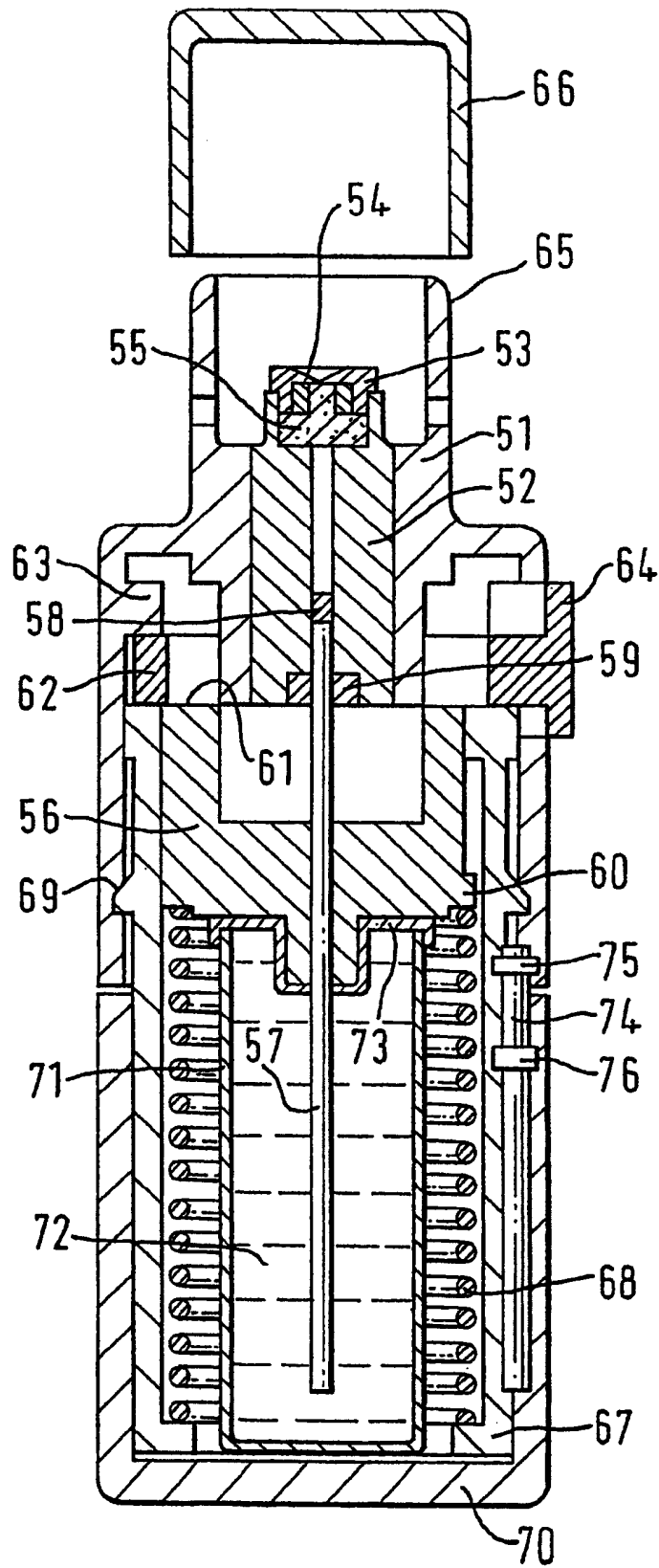


图 2a

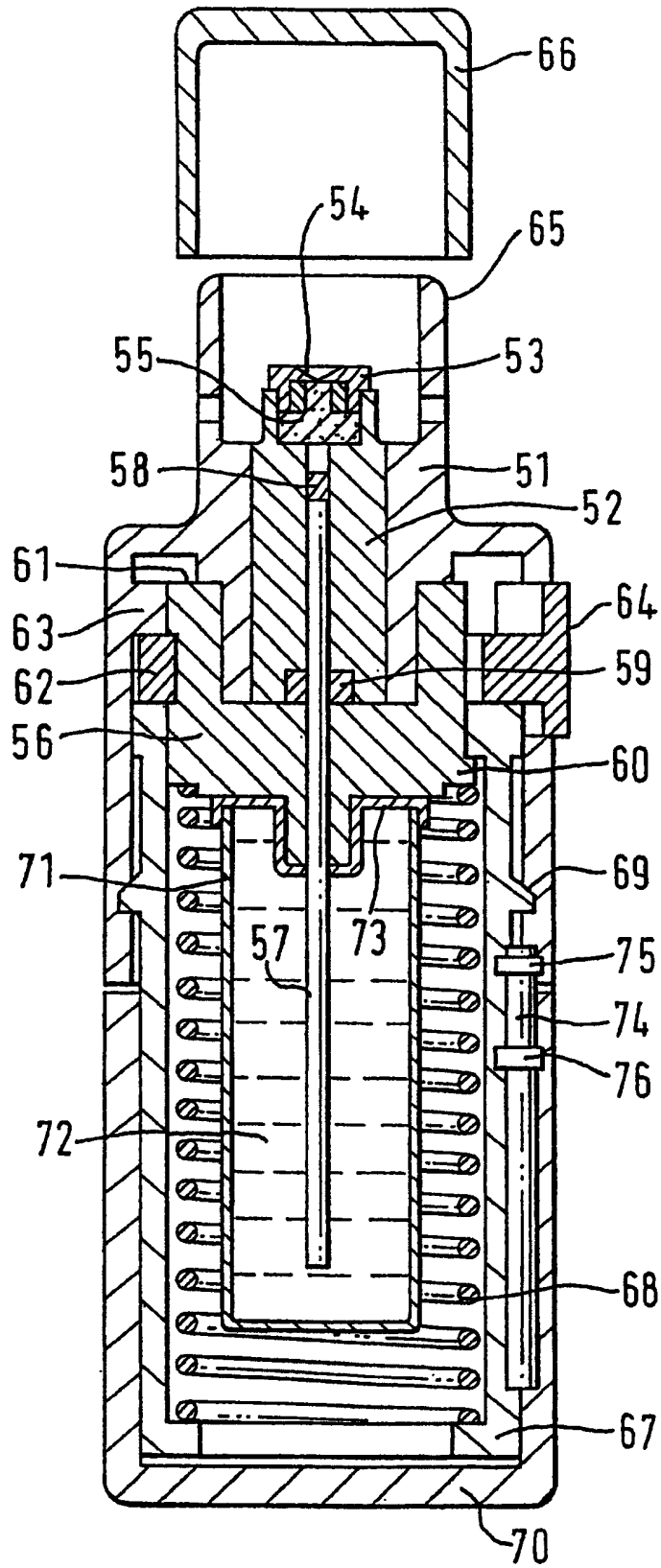


图 2b