

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 91121959

※ 申請日期： 97. 6. 12

※IPC 分類： ~~A61M~~ A61M 15/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

吸入器

INHALER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 賀伯特 瓦區特

WACHTEL, HERBERT

2. 阿金 摩索

MOSER, ACHIM

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年06月15日；07011750.2

2. 歐洲專利機構；2007年12月11日；07023920.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種如請求項1之導言的吸入器。

本發明尤其關於主動吸入器，諸如如 WO 91/14468 A1之基本結構及 WO 97/12687 A1之特定實施例(圖 6a, 6b)所說明，在商標名稱 "Respimat" 下以吸入器形式出售之吸入器。該吸入器具有：可插入式剛性容器，其作為待霧化流體之儲集器且具有容納流體之內部袋；及具有驅動彈簧之壓力產生器，其用於輸送及霧化流體。

本發明亦關於多劑量預計量或儲集器裝置形式之粉末吸入器。

【先前技術】

為補充本申請案之揭示內容，參考 WO 91/14468 A1 及 WO 97/12687 A1 之完整揭示內容。一般而言，其中所含有之揭示內容較佳係關於對流體具有 5 至 200 MPa、較佳 10 至 100 MPa 之彈簧壓力之吸入器，其中每一衝程所輸送之流體體積為 10 至 50 μl 、較佳為 10 至 20 μl 、最佳為約 15 μl 。將流體轉化為氣溶膠，其液滴具有至多 20 μm 、較佳 3 至 10 μm 之空氣動力學直徑。此外，其中所含有之揭示內容較佳係關於圓筒形之吸入器，其為約 9 cm 至約 15 cm 長及約 2 cm 至約 5 cm 寬且具有 20° 至 160°、較佳 80° 至 100° 之噴射角。此等值亦適用於根據本發明教示之吸入器作為尤其較佳值。

【發明內容】

本發明意義上之主動吸入器藉助於傳送構件(諸如推進劑、泵、空氣泵或任何其他壓力產生器或壓縮或液化氣體)產生吸入調配物之所需氣溶膠，亦即並非由於患者或使用者吸進之空氣流，儘管分配操作(氣溶膠操作)可由吸進觸發。

當患者將吹嘴或任何其他尾端件置於其口中且呼吸入時，周圍空氣流經由吸入器被吸吮以攜帶已產生之吸入調配物氣溶膠且排出此氣溶膠。當空氣流流經吸入器時，於吸入器內發生壓降。此壓降視流率及流速而定。流阻表示與在特定流率下壓降平方根相關之量。

在本發明中，術語"流阻"意謂在吸入期間在自吹嘴或任何其他吸入器尾端件吸吮空氣時所存在之阻力。

與主動吸入器(其中主動構件產生氣溶膠)相比，被動吸入器通常對患者或使用者具有較高流阻。此現象係由於氣溶膠之產生需要能量且因此於被動吸入器中產生各別流阻。然而，已將保持兩種類型吸入器中之流阻儘可能得低以便利於患者或使用者吸入作為先前研發之目的。

本發明之目的在於提供一種具有最佳排氣特徵之主動吸入器。

以上目的係藉由如請求項1或9之吸入器達成。有利實施例為附屬項之主題。

本發明之主要態樣為增加吸入器之流阻。詳言之，吸入器具有至少 $60000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。其顯著高於本發明類型之先前吸入器。該等吸入器通常具有僅為約 16000

$\text{Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。

增加之流阻產生吸入器之最佳排氣特徵。由於流阻較高，因此患者或使用者將更緩慢地吸進，使得總吸入時間增加。詳言之，較高流阻使得患者或使用者更易於緩慢呼吸進。此適用於本能呼吸以及有意呼吸。因此，可於口及咽區域中達成較低流速，其致使此區域中氣溶膠顆粒(吸入調配物)之阻塞較低，使得吸入調配物之肺部沈積百分比得到增加。

根據本發明之另一態樣，吸入器於吹嘴中包含插入物以便界定或增加流阻及/或調試或引導旁通空氣流動。此允許最佳排氣特徵。

【實施方式】

本發明之其他態樣、特徵、性質及優勢係參考圖式於申請專利範圍及較佳實施例之隨後描述中得到描述。

在該等圖中，即使省略重複說明，相同參考數字仍用於相同或類似部件。詳言之，接著亦產生或可達成相同或相應優勢及性質。

圖1及2展示以非拉伸狀態(圖1)及拉伸狀態(圖2)圖解展示的用於將吸入調配物2霧化成氣溶膠(尤其為高度有效醫藥組合物或其類似物)之本發明之吸入器1。

在此方面術語"氣溶膠"不限於液體形式之吸入調配物，且亦涵蓋粉末調配物。

圖3及4展示吸入器1之插入物24，而插入物24可插入吸入器之吹嘴13中。

吸入器1尤其建構為攜帶型吸入器且較佳在無推進氣體之情況下操作。然而，本發明亦可應用於使用推進劑(諸如所謂的MDI(定劑量吸入器))、氣體(諸如壓縮或液化氣體或空氣)或其類似物之吸入器1，亦即詳言之所有種類之吸入器1。

吸入調配物2較佳為液體，詳言之溶液、懸浮液或懸溶液(suslution)(溶液與懸浮液之混合物)，但亦可具有任何形式且可為例如粉末或其類似物。

當噴霧吸入調配物2(較佳為液體，更詳言之醫藥組合物)時，形成氣溶膠，其可由使用者(未圖示)吸進或吸入。視患者所受之痛苦而定，通常每天進行吸入至少一次，更特定言之每天幾次，較佳以固定時間間隔吸入。

吸入器1詳言之具有容納吸入調配物2之可插入且較佳可交換容器3。因此該容器形成用於待噴霧之吸入調配物2之儲集器。容器3較佳容納足以提供至多200劑量單位(例如，亦即允許至多200次噴霧或施用)之量的吸入調配物2或活性物質。如在WO 96/06011 A1中所揭示之典型容器3容納約2至10 ml之體積。

容器3實質上為圓筒形或藥匣形，且吸入器1一經打開，則可將該容器自下部插入其中且在必要時可進行變更。對於剛性構造而言，較佳係將吸入調配物2尤其保存於容器3之可卸袋4中。

吸入器1具有傳送構件，諸如推進劑、泵、空氣泵或任何其他壓力產生器或壓縮或液化氣體，詳言之，用於尤其

以預置且視情況可調節劑量傳送氣體、任何其他流體及/或吸入調配物2且用於噴霧吸入調配物2之泵或壓力產生器5。

可於吸入器1中計量吸入調配物2，在本實施例中即是如此；或可於適當儲存構件(諸如具有多個發泡袋之發泡藥或其類似物)中預計量吸入調配物2。

在本實施例中，壓力產生器5較佳具有：用於容器3之固持器6；所聯合之驅動彈簧7(僅部分展示)，其具有可手動操作以鬆開彈簧之鎖定元件8；具有止回閥10之傳送管9；壓力腔室11；及/或吹嘴13區域中之排出噴嘴12。將容器3經由固持器6固定於吸入器1中，使得傳送管9穿入容器3中。固持器6可經建構使得容器3能夠交換。

當驅動彈簧7沿軸向拉伸時，固持器6連同容器3及傳送管9於圖式中向下移動，且吸入調配物2係經由止回閥10自容器3吸吮出進入壓力產生器5之壓力腔室11中。

在致動鎖定元件8後之隨後鬆弛期間，壓力腔室11中之吸入調配物2係處於壓力下，因為傳送管9與其現已關閉之止回閥10藉由驅動彈簧7之鬆弛而向上移回且現充當壓力柱塞或活塞。如圖1所示般，此壓力迫使吸入調配物2穿過排出或分配噴嘴12，吸入調配物2於噴嘴12上被噴霧成氣溶膠14。上文已論述用於Respimat型裝置之顆粒之液滴尺寸。

使用者(未圖示)可在供氣源(air supply)經由至少一個供氣開口15、較佳多個供氣開口15被吸吮至吹嘴13中時吸入

氣溶膠14。因此，形成一旁路使得可將周圍空氣吸吮至吹嘴13中。

吸入器1包含上殼部件16及可相對其旋轉之內部件17(圖2)，其中該內部件17具有上部件17a及下部件17b(圖1)，而詳言之，可手動操作之外殼部件18係經可鬆開式固定，較佳係藉助於保持元件19安裝在內部件17上。為插入及/或替換容器3，可自吸入器1拆卸外殼部件18。

吸入器1進一步包含一或多個供氣開口15，其具有與當前技術水準相比較小之尺寸。另外或其他，可如後文所解釋般，將插入物14插入吸入器1之吹嘴13中。

外殼部件18可相對於上殼部件16並攜帶內部件17之部件17b(其在圖式中之較低處)與其一起旋轉。因此，驅動彈簧7藉助於作用於固持器6上之齒輪(未圖示)沿軸向拉伸。如圖2所示，在拉伸期間，容器3向下軸向移動直至容器3呈現一端部位置。在此種狀態下，驅動彈簧7係處於張力下。在噴霧過程期間，容器3係藉由驅動彈簧7移回至其初始位置。因此，容器3在拉伸過程期間及霧化過程期間執行提昇移動。

外殼部件18較佳形成蓋狀下殼部件且安裝在容器3下部自由端部分周圍處或上方。隨著驅動彈簧7拉伸，容器3連同其末端部分(進一步)移入外殼部件18中或朝向其端面移動，而布置於外殼部件18中之軸向作用彈簧20開始對容器之基底21施加壓力且以刺穿元件22在容器與其第一次接觸時刺穿容器3或其上之基底密封以使空氣進入。

吸入器1包含對吸入器1之致動進行計數之監控裝置23，其較佳係藉由偵測內部件17相對於外殼之上部件16之旋轉來計數。

供氣開口15之總尺寸(至少基本上)界定或設定在使用者(未圖示)將吹嘴13置於其口中且吸進以吸入氣溶膠14時之吸入器1流阻。根據本發明此尺寸顯著降低。因此，吸入器1具有至少 $60000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 、詳言之至少 $75000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 、更佳約 90000 或 $96000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 或更高之流阻。

此處之流阻係以壓降平方根除以流率之商來量測。舉例而言， 4000 Pa 之壓降在 39 l/min 之流率下產生 $97301 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。

因此，可達成相對較慢之吸入。詳言之，即使患者或使用使用者僅本能吸進，亦可延長吸入之持續時間及/或亦可達成通過吹嘴8或其出口管18之相對低流速或流率。

如已提及，插入物24可用於界定或增加如上所述之流阻及/或用於確立如後文所解釋之裝置流動路徑28或流動特徵。圖3a展示具有插入物24之吸入器1之開放吹嘴13內的視圖。圖3b至3d展示插入物24之不同視圖。圖4展示具有插入物24之吸入器1之示意剖面。

將插入物24插入吹嘴13中，較佳密封地插入吹嘴13內壁與噴嘴突起12a之間。噴嘴突起12a較佳突出至吹嘴13中及/或較佳至少基本上為圓筒狀。噴嘴突起12a較佳固持或形成噴嘴12。然而，其他構造解決方案亦為可能的。

所展示之插入物24基本上為平坦的或盤狀的。然而，其

他構造解決方案亦為可能的。

插入物24較佳包含用於噴嘴突起12a之中心凹座27以便允許較佳安裝於噴嘴突起12a之外表面或周邊表面與吹嘴13內表面之間。

較佳將插入物24如所述般夾持於吹嘴13中。然而，可將其以任何合適方式緊固。

插入物24較佳包含至少一個平行密封唇緣29以避免任何不當的旁通流及/或在吹嘴13內達成所需夾持。然而，亦可將插入物24壓入安裝在吹嘴13中及/或噴嘴突起12a上。

插入物24較佳包含至少一個洞25(在所示實施例中為四個洞25)，已經由開口15被吸吮入之周圍空氣可穿過洞25流動。

流經該至少一個洞25或任何其他開口之旁通空氣之空氣流28較佳由插入物24偏轉或引導以減緩流速及/或產生湍流及/或允許將氣溶膠14最佳引導至使用者(未圖示)口中及/或允許旁通空氣或周圍空氣與氣溶膠14最佳混合。

在所示實施例中，插入物24包含至少一個引導元件26，此處包含兩個引導元件26，其以所需方式使空氣流(示意地展示於圖4中)偏轉通過所聯合之洞25。詳言之，引導元件26阻斷通過吹嘴13之旁通空氣或周圍空氣之直接流或直流。在本實施例中，引導元件26與其所聯合之洞25間隔及/或覆蓋所聯合之洞25及/或基本上橫向延伸至吸入器1之主要流動方向或出口方向。

在所示實施例中，提供各自覆蓋或聯合兩個洞25之兩個

引導元件26。

然而，其他構造解決方案亦為可能的。

可視情況安裝插入物24。另外或其他，可視各別吸入調配物2安裝不同插入物24以達成所需結果。詳言之，使旁通空氣之流阻及/或特徵適合於各別吸入調配物2。

吸入器1較佳為攜帶型的，僅機械運作及/或為手持式。

下文列出較佳藥用調配物2之一些較佳成份及/或組成。如已提及，其詳言之為最廣義之粉末或液體。調配物2尤其較佳含有以下各物：

下文列出之化合物可單獨或組合用於根據本發明之裝置中。在下文所提及之化合物中，W為藥理學活性物質且係選自例如 β 模擬劑、抗膽鹼能劑、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、LTD4-拮抗劑、EGFR-抑制劑、多巴胺促效劑、H1-抗組織胺、PAF-拮抗劑及PI3-激酶抑制劑。此外，可組合W之兩重或三重組合並將其用於根據本發明之裝置中。舉例而言，W之組合可為：

- W表示與抗膽鹼能劑、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合之 β 模擬劑，
- W表示與 β 模擬劑、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合之抗膽鹼能劑，
- W表示與PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合之皮質類固醇，
- W表示與EGFR-抑制劑或LTD4-拮抗劑組合之PDE4-抑制劑，

- W表示與LTD4-拮抗劑組合之EGFR-抑制劑。

用作 β 模擬劑之化合物較佳為選自以下各物之化合物：
 沙丁胺醇(albuterol)、阿福特羅(arformoterol)、班布特羅(bambuterol)、比托特羅(bitolterol)、溴沙特羅(broxaterol)、卡布特羅(carbuterol)、克倫特羅(clenbuterol)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、海索那林(hexoprenaline)、異丁特羅(ibuterol)、異他林(isoetharine)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、左沙丁胺醇(levosalbutamol)、馬布特羅(mabuterol)、美盧君(meluadrine)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、奧西那林(orciprenaline)、吡布特羅(pirbuterol)、丙卡特羅(procaterol)、茶丙特羅(reproterol)、利米特羅(rimiterol)、利托君(ritodrine)、沙甲胺醇(salmefamol)、沙美特羅(salmeterol)、索特瑞醇(soterenol)、磺酸特羅(sulphonterol)、特布他林(terbutaline)、噻拉米特(tiaramide)、特魯布特羅(tolubuterol)、淨特羅(zinterol)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248及

- 3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-苄基-磺醯胺
- 5-[2-(5,6-二乙基-茚滿-2-基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮
- 4-羥基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯乙氧基)丙基]磺醯基}乙基]-胺基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮

- 1-(2-氟-4-羟苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁胺基]乙醇
- 1-[3-(4-甲氧基苄基-胺基)-4-羟苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羟基-3-侧氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲胺基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羟基-3-侧氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羟基-3-侧氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁氧苯基)-2-甲基-2-丙胺基]乙醇
- 1-[2H-5-羟基-3-侧氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁胺基}乙醇
- 5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙胺基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮
- 1-(4-胺基-3-氟-5-三氟甲基苯基)-2-第三丁胺基)乙醇
- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸乙酯)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
- 8-{2-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基)-乙胺基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-羟基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

- 基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-異丙基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
 - 8-{2-[2-(4-乙基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
 - 8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
 - 4-(4-{2-[2-羥基-2-(6-羥基-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-乙胺基]-2-甲基-丙基}-苯氧基)-丁酸
 - 8-{2-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
 - 1-(4-乙氧基-羰基胺基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(第三丁胺基)乙醇
 - 2-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-苯甲醛
 - N-[2-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-苯基]-甲醯胺
 - 8-羥基-5-(1-羥基-2-{2-[4-(6-甲氧基-聯苯-3-基胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-1H-喹啉-2-酮
 - 8-羥基-5-[1-羥基-2-(6-苯乙基胺基-己胺基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮
 - 5-[2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苯基胺基]-苯基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮
 - [3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己

氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲

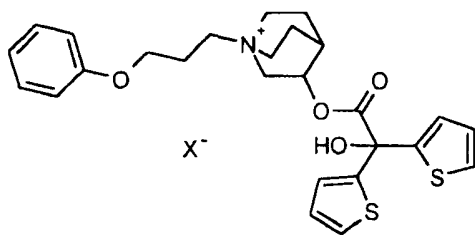
- 4-(2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚
- 3-(4-{6-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-苄基磺醯胺
- 3-(3-{7-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-庚氧基}-丙基)-苄基磺醯胺
- 4-(2-{6-[4-(3-環戊烷磺醯基-苯基)-丁氧基]-己胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚
- N-金剛烷-2-基-2-(3-{2-[2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-丙基}-苯基)-乙醯胺，

其視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所使用之抗膽鹼能劑較佳為選自以下各物之化合物：噻托鉍鹽 (tiotropium salt)，較佳為溴化鹽；氧托鉍鹽 (oxitropium salt)，較佳為溴化鹽；氟托鉍鹽 (flutropium salt)，較佳為溴化鹽；異丙托鉍鹽 (ipratropium salt)，較佳為溴化鹽；格隆鉍鹽 (glycopyrronium salt)，較佳為溴化鹽；曲司鉍鹽 (trospium salt)，較佳為氯化鹽；托特羅定

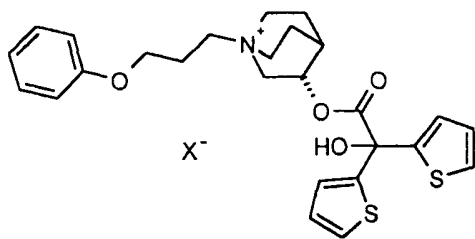
(tolterodine)。在以上提及之鹽中，陽離子為藥理學活性組份。以上提及之鹽可較佳含有氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或對甲苯磺酸根作為陰離子，而氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、甲烷磺酸根或對甲苯磺酸根較佳為抗衡離子。在所有鹽中，氯化物、溴化物、碘化物及甲烷磺酸鹽尤其較佳。

其他較佳抗膽鹼能劑係選自式AC-1之鹽

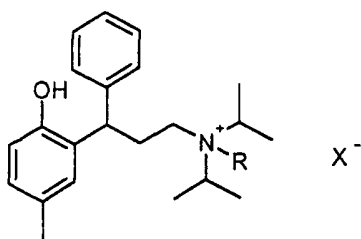


AC-1

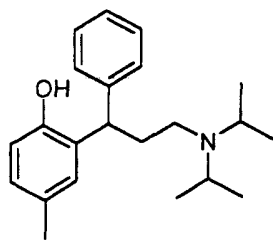
其中 X^- 表示具有單一負電荷之陰離子，較佳為選自氯離子、氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根及對甲苯磺酸根之陰離子；較佳為具有單一負電荷之陰離子，尤其較佳為選自氯離子、氯離子、溴離子、甲烷磺酸根及對甲苯磺酸根之陰離子，尤其較佳為溴離子，視情況呈其外消旋體、對映異構體或水合物形式。尤其重要的為含有式AC-1-en之對映異構體之彼等醫藥組合

**AC-1-en**

其中 X^- 可具有以上提及之含義。其他較佳抗膽鹼能劑係選自式 AC-2 之鹽

**AC-2**

其中 R 表示甲基或乙基，且其中 X^- 可具有以上提及之含義。在替代實施例中，式 AC-2 之化合物亦可以游離鹼 AC-2-鹼之形式存在。

**AC-2-鹼**

其他指定化合物為：

- 2,2-二苯基丙酸托品醇酯甲溴化物，
- 2,2-二苯基丙酸莨菪品鹼酯甲溴化物，
- 2-氟-2,2-二苯基乙酸莨菪品鹼酯甲溴化物，
- 2-氟-2,2-二苯基乙酸托品醇酯甲溴化物，

- 3,3',4,4'-四氟二苯羧乙酸托品醇酯甲溴化物，
- 3,3',4,4'-四氟二苯羧乙酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 4,4'-二氟二苯羧乙酸托品醇酯甲溴化物，
- 4,4'-二氟二苯羧乙酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 3,3'-二氟二苯羧乙酸托品醇酯甲溴化物，
- 3,3'-二氟二苯羧乙酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 9-羧基-莨-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-氟-莨-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-羧基-莨-9-甲酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 9-氟-莨-9-甲酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 9-甲基-莨-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-甲基-莨-9-甲酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 二苯基羧乙酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 2,2-二苯基丙酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 9-羧基-二苯并哌喃-9-甲酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 9-甲基-莨-9-甲酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 9-羧基-莨-9-甲酸環丙基托品碱酯甲溴化物，
- 4,4'-二氟二苯基羧乙酸環丙基托品碱甲基酯甲溴化物，
- 9-羧基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-羧基-二苯并哌喃-9-甲酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-甲基-二苯并哌喃-9-甲酸莨菪品碱酯甲溴化物，
- 9-乙基-二苯并哌喃-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，

- 9-二氟甲基-二苯并呋喃-9-甲酸托品醇酯甲溴化物，
- 9-羥甲基-二苯并呋喃-9-甲酸莨菪品鹼酯甲溴化物。

以上提及之化合物亦可以本發明之範疇內的鹽形式使用，其中使用甲-X鹽替代甲溴化物，其中X可具有前文對X⁻所提供之含義。

作為皮質類固醇，較佳使用選自以下各物之化合物：倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、布替可特(butixocort)、環索奈德(ciclesonide)、地夫可特(deflazacort)、地塞米松(dexamethasone)、埃替潑諾(etiprednol)、氟尼縮松(flunisolide)、氟替卡松(fluticasone)、氟替潑諾(loteprednol)、莫美他松(mometasone)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、羅氟奈德(rofleponide)、曲安奈德(triamcinolone)、RPR-106541、NS-126、ST-26及

- (S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-雄甾-1,4-二烯-17-硫代碳酸氟甲酯
- (S)-6,9-二氟-11-羥基-16-甲基-3-側氧基-17-丙醯氧基-雄甾-1,4-二烯-17-硫代碳酸(2-側氧基-四氫-呋喃-3S-基)酯
- 6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-側氧基-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -甲酸氟基甲酯，

其視情況呈其外消旋體、對映異構體或非對映異構體形式，且視情況呈其鹽及衍生物、其溶劑合物及/或水合物

形式。對類固醇之任何提及包括對其可能存在之任何鹽或衍生物、水合物或溶劑合物之提及。類固醇可能之鹽及衍生物之實例可為：鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、二氯乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用之PDE4-抑制劑較佳為選自以下各物之化合物：恩丙茶鹼(enprofyllin)、茶鹼(theophyllin)、羅氟司特(roflumilast)、阿瑞弗羅(ariflo)(西洛司特(cilomilast))、托非司特(tofimilast)、普瑪芬群(pumafentrin)、利米司特(lirimilast)、阿羅非林(arofyllin)、阿替唑侖(atizoram)、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325.366、D-4396(Sch-351591)、AWD-12-281(GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370及

- N-(3,5-二氯-1-側氧基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯胺
- (-)p-[(4*a*R*,10*b*S*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4*a*,10*b*-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[s][1,6]噻啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺
- (R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯啶酮
- 3-(環戊基氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N-2-氟基-S-甲基-異硫脲基]苄基)-2-吡咯啶酮

- 順[4-氟基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-甲酸]
- 2-甲氧基甲氧基-4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)環己-1-酮
- 順[4-氟基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇]
- (R)-(+)-[4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯啉-2-基]乙酸乙酯
- (S)-(-)-[4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)亞吡咯啉-2-基]乙酸乙酯
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡唑并[3.4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啉
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三丁基)-9H-吡唑并[3.4-c]-1,2,4-三唑并[4.3-a]吡啉，

其視情況呈其外消旋體、對映異構體或非對映異構體形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、其溶劑合物及/或水合物形式。根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所使用之LTD4拮抗劑較佳為選自以下各物之化合物：
孟魯司特(montelukast)、普侖司特(pranlukast)、紮魯司特(zafirlukast)、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507

(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321及

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫基)甲基環丙烷-乙酸
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)-丙基)硫基)甲基)環丙烷乙酸
- [2-[[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]-乙酸，

其視情況呈其外消旋體、對映異構體或非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物之形式。根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。LTD4拮抗劑可視情況能夠形成之鹽或衍生物意謂(例如)：鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽、磺基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、磷酸二氫鹽、棕櫚酸鹽、特戊酸鹽或糠酸鹽。

可使用之EGFR-抑制劑較佳為選自以下各物之化合物：西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、ABX-EGF、Mab ICR-62及

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-噻唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二乙胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-環戊基氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊基氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(N,N-bis-(2-甲氧基-乙基)-胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-

基-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫呋喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊基氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N-環丙基-N-甲基-胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊基氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-bis-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
- 3-氟基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉
- 4-{[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]胺基}-6-(5-{[(2-甲烷磺醯基-乙基)胺基]甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N,N-bis-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-1-側氧基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-側氧基-嗎啉-4-基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎

- 啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-側氧基-嗎啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲烷磺醯基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫呋喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-

喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯基胺基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-7-羥基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(二甲胺基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{反-4-[(嗎啉-4-基)磺醯基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-乙醯基胺基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(四氫哌喃-4-基)

- 羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(嗎啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-乙烷磺醯基胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-乙醯基胺基-環己基-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三丁氧羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[(嗎啉-4-基)羰基胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-異丙氧基羰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(順-4-甲胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{順-4-[N-(2-甲氧基-乙醯基)-N-甲基-胺基]-環己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(順-2,6-二甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧雜-5-氮雜-雙環[2,2,1]庚-5-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-胺基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-胺基)-羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[順-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-甲胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[反-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲

- 基-胺基)-環己-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉
- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-二甲胺基-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(反-4-{N-[(嗎啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-側氧基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-甲磺醯基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉
 - 4-[(3-氯-4-氟-苯基)胺基]-6-(1-氟基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

其視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，β模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

所使用之多巴胺促效劑較佳為選自以下各物之化合物：溴隱亭(bromocriptin)、卡麥角林(cabergoline)、α-二氫麥角隱亭(alpha-dihydroergocryptine)、麥角乙脲(lisuride)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexol)、洛剋星多(roxindol)、羅匹尼羅(ropinirol)、他利克索(talipexol)、特

戈瑞德(tergurid)及維奧紫(viozan)，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明， β 模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

可使用之H1-抗組織胺較佳為選自以下各物之化合物：依匹斯汀(epinastine)、西替利嗪(cetirizine)、氮卓斯汀(azelastine)、非索那定(fexofenadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、洛拉他定(loratadine)、咪唑斯汀(mizolastine)、酮替芬(ketotifen)、依美斯汀(emedastine)、二甲茛定(dimetindene)、氯馬斯汀(clemastine)、巴米品(bamipine)、塞氯苯那敏(cexchlorpheniramine)、芬尼拉明(pheniramine)、多西拉敏(doxylamine)、氯苯沙明(chlorphenoxamine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、異丙嗪(promethazine)、依巴斯汀(ebastine)、地洛拉他定(desloratidine)及美克洛嗪(meclozine)，視情況呈其外消旋體、對映異構體、非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物之形式。根據本發明， β 模擬劑之酸加成鹽較佳係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸氫鹽、甲烷磺酸氫鹽、

硝酸氫鹽、順丁烯二酸氫鹽、乙酸氫鹽、檸檬酸氫鹽、反丁烯二酸氫鹽、酒石酸氫鹽、草酸氫鹽、琥珀酸氫鹽、苯甲酸氫鹽及對甲苯磺酸氫鹽。

亦可能使用如在EP 1 003 478 A1或CA 2297174 A1中所揭示之可吸入大分子。

此外，化合物可來自以下各物之群：麥角生物鹼衍生物、曲坦類(triptans)、CGRP-抑制劑、磷酸二酯酶-V抑制劑，視情況呈其外消旋體、對映異構體或非對映異構體之形式且視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物之形式。

麥角生物鹼衍生物之實例為二氫麥角胺及麥角胺。

【圖式簡單說明】

圖1展示非拉伸狀態之吸入器之示意剖面；

圖2展示與圖1相比旋轉90°，拉伸狀態之吸入器之示意剖面；

圖3a示意地展示可安裝於或插入吸入器吹嘴中之插入物；

圖3b展示根據圖3a之插入物之示意側視圖；

圖3c展示垂直於根據圖3b之視圖的插入物的另一示意側視圖；

圖3d展示根據圖3a之線IIIb-IIIb的插入物的示意截面；及

圖4展示具有插入物之吸入器之示意截面。

【主要元件符號說明】

- 1 用於將吸入調配物霧化成氣溶膠之本發明之吸入器
- 2 吸入調配物
- 3 容納吸入調配物之可插入且較佳可交換容器
- 4 可卸袋
- 5 壓力產生器
- 6 用於容器之固持器
- 7 驅動彈簧
- 8 可手動操作以鬆開彈簧之鎖定元件
- 9 傳送管
- 10 止回閥
- 11 壓力腔室
- 12 排出或分配噴嘴
- 12a 噴嘴突起
- 13 吹嘴
- 14 氣溶膠
- 15 供氣開口
- 16 上殼部件
- 17 可相對上殼部件旋轉之內部件
- 17a 內部件之上部件
- 17b 內部件之下部件
- 18 外殼部件(下部)
- 19 保持元件
- 20 彈簧(在下殼部件中)

21	容 器 基 底
22	刺 穿 元 件
24	插 入 物
25	洞
26	以所需方式使空氣流偏轉通過所聯合之洞的引 導 元 件
27	凹 座
28	空 氣 流
29	密 封 唇 緣

五、中文發明摘要：

本發明提供一種用於輸送吸入調配物之主動吸入器。該吸入器具有至少 $60000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。

六、英文發明摘要：

An active inhaler for delivery of an inhalation formulation is proposed. The inhaler has a flow resistance of at least $60000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於主動分配氣溶膠(14)形式之吸入調配物(2)的吸入器(1)，其包含：

傳送構件，其用於傳送及/或噴霧該吸入調配物(2)，
詳言之產生該氣溶膠(14)，及

吹嘴(13)，其具有至少一個流體連接或聯合之供氣開口(15)，

其特徵在於

該吸入器(1)具有至少 $60000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。

2. 如請求項1之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)具有至少 $75000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 、較佳約 90000 或 $96000 \text{ Pa}^{1/2}\text{s/m}^3$ 之流阻。
3. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)包含一或多個具有較小尺寸之供氣開口(15)。
4. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)包含用於插入該吹嘴中之插入物。
5. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)包含壓力產生器(5)作為傳送構件，尤其具有諸如傳送管(9)之傳送元件。
6. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)包含容納該吸入調配物(2)之較佳可插入式儲集器，諸如容器(3)。
7. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)係經設計使得該傳送構件至少在與經由該吹嘴(13)之任何吸吮

或吸進無關之產生開始後產生該氣溶膠(14)。

8. 如請求項1或2之吸入器，其特徵在於該吸入器(1)係經設計使得周圍空氣在該空氣及該氣溶膠(14)經由該吹嘴(13)吸吮時經由該或該等供氣開口(15)吸吮入或流入該吹嘴(13)中。

9. 一種用於主動分配氣溶膠(14)形式之吸入調配物(2)的吸入器(1)，其較佳係根據請求項1或2，其包含：

傳送構件，其用於傳送及/或噴霧該吸入調配物(2)，
詳言之產生該氣溶膠(14)，及

吹嘴(13)，其具有至少一個流體連接或聯合之供氣開口(15)，

其特徵在於

該吸入器(1)於該吹嘴(13)中包含一插入物(24)以便界定或增加該流阻及/或引導經由該至少一個供氣開口(15)進入之空氣之氣流(28)。

10. 如請求項9之吸入器，其特徵在於該插入物(24)可在裝配該吸入器(1)後安裝，詳言之夾持或壓入安裝在該吹嘴(13)中。

十一、圖式：

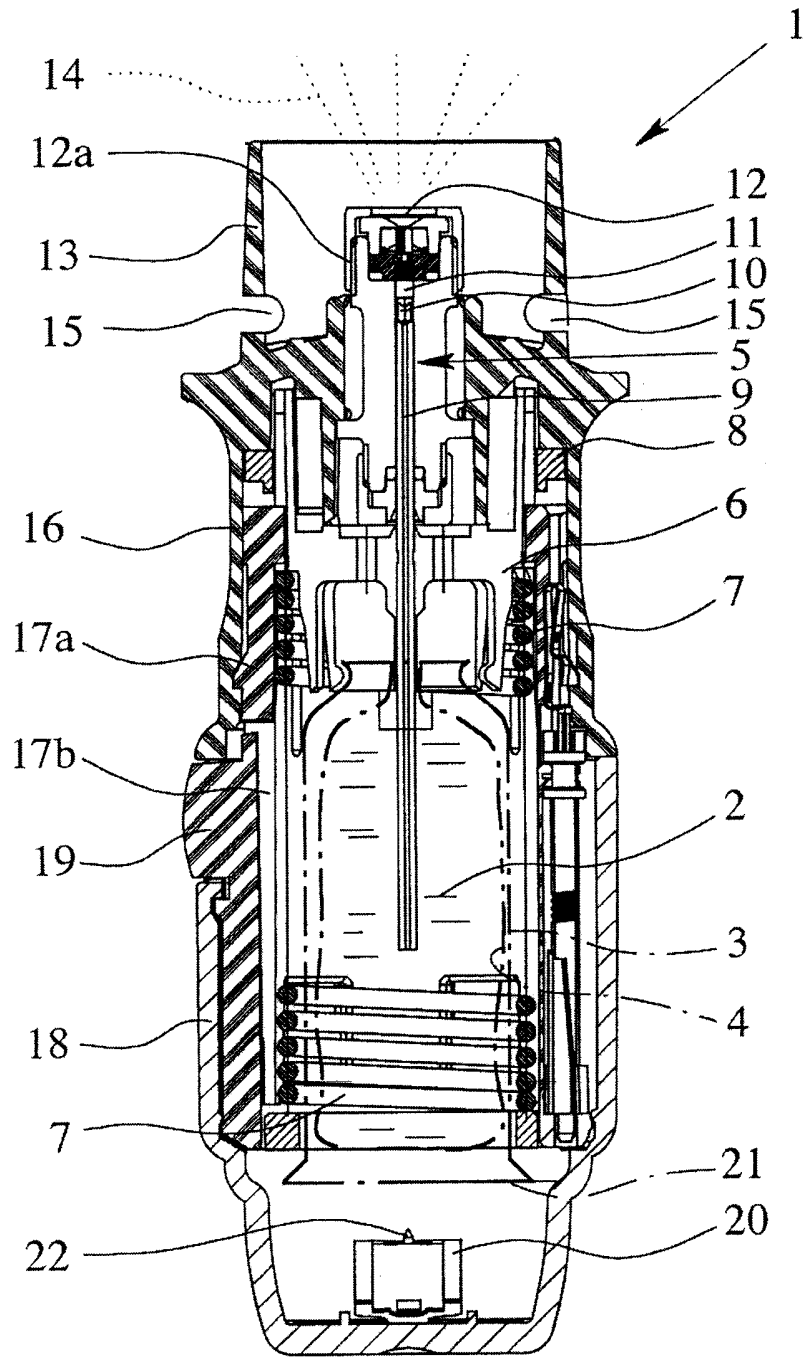


圖1

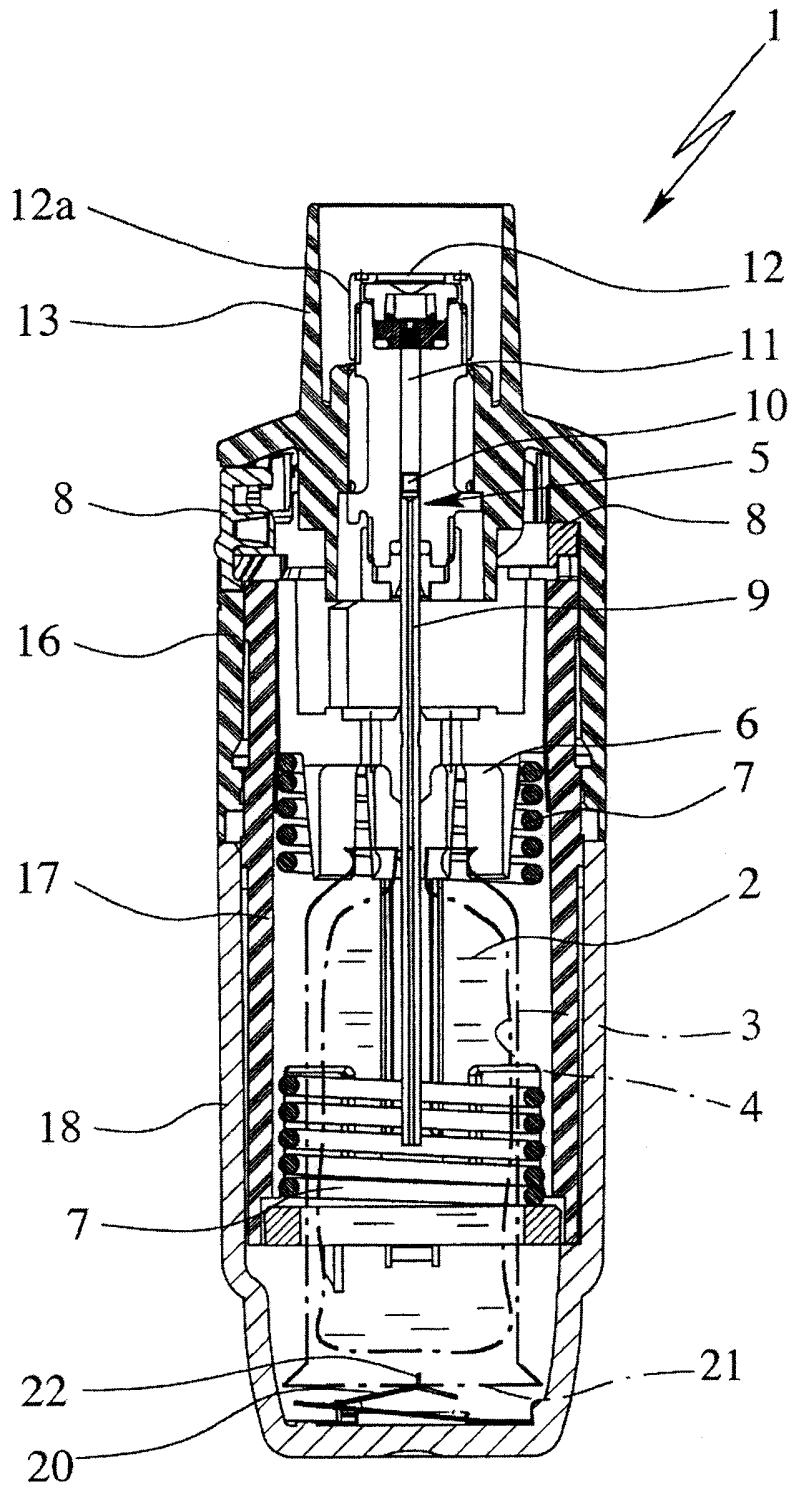


圖2

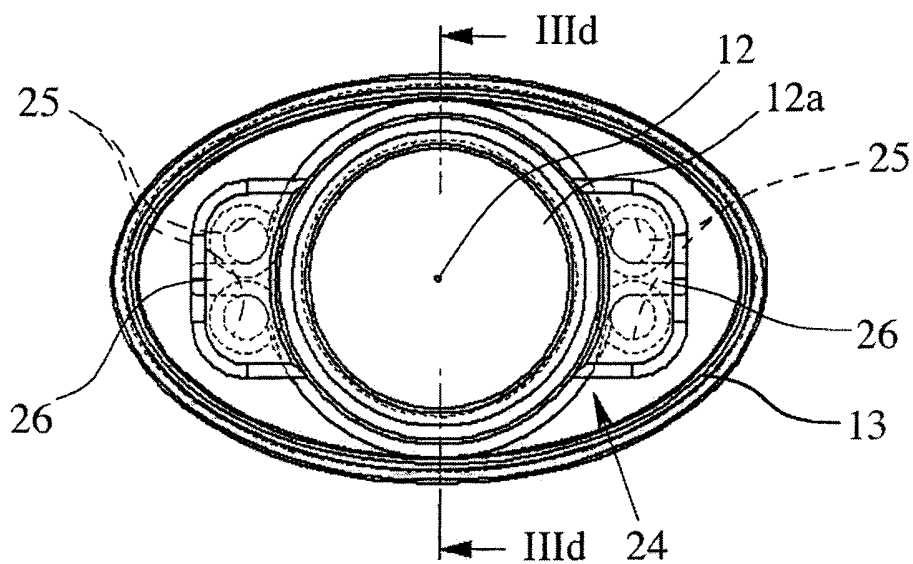


圖 3a

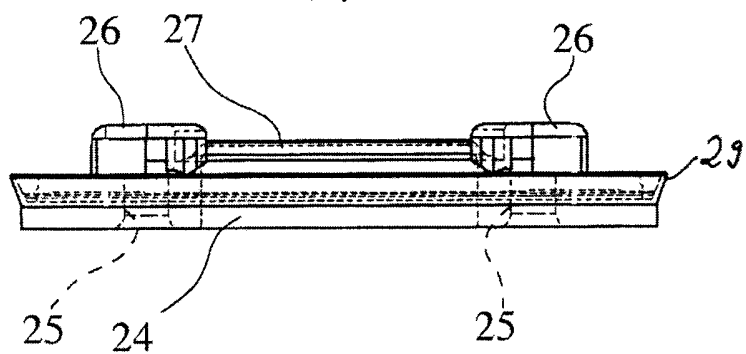


圖 3b

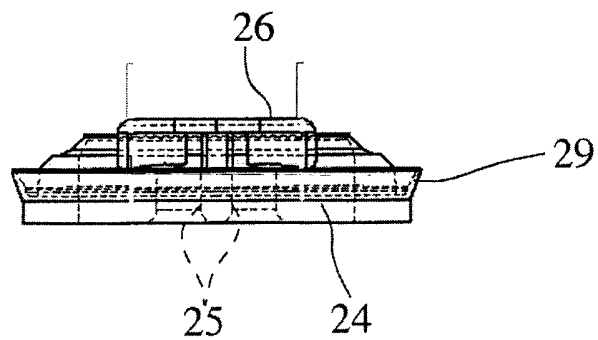


圖 3c

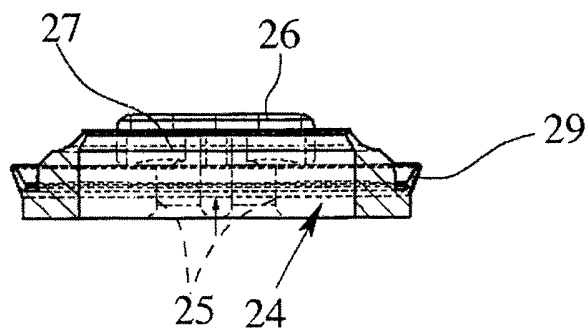


圖 3d

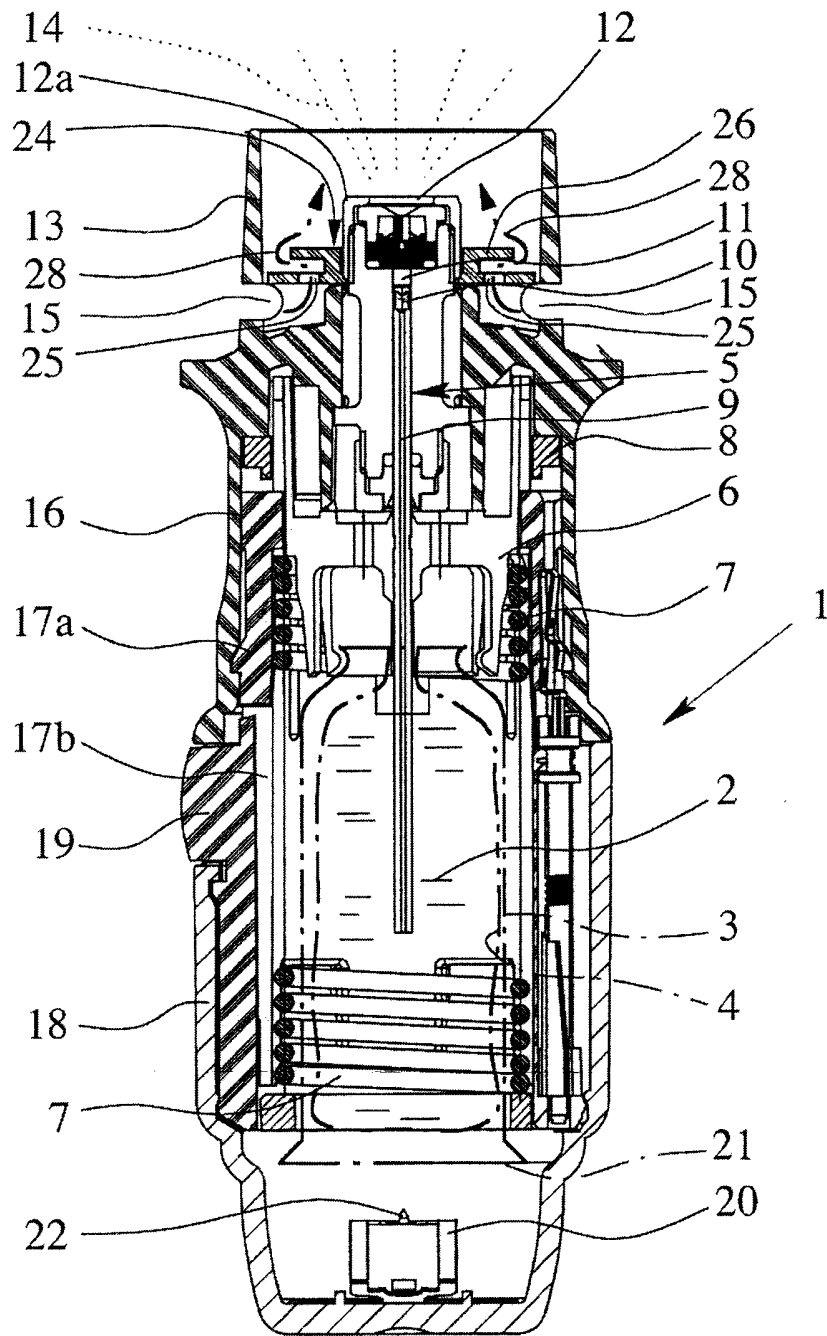


圖4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- | | |
|-----|------------------------|
| 1 | 用於將吸入調配物霧化成氣溶膠之本發明之吸入器 |
| 2 | 吸入調配物 |
| 3 | 容納吸入調配物之可插入且較佳可交換容器 |
| 4 | 可卸袋 |
| 5 | 壓力產生器 |
| 6 | 用於容器之固持器 |
| 7 | 驅動彈簧 |
| 8 | 可手動操作以鬆開彈簧之鎖定元件 |
| 9 | 傳送管 |
| 10 | 止回閥 |
| 11 | 壓力腔室 |
| 12 | 排出或分配噴嘴 |
| 12a | 噴嘴突起 |
| 13 | 吹嘴 |
| 14 | 氣溶膠 |
| 15 | 供氣開口 |
| 16 | 上殼部件 |
| 17a | 內部件之上部件 |
| 17b | 內部件之下部件 |

- | | |
|----|------------|
| 18 | 外殼部件(下部) |
| 19 | 保持元件 |
| 20 | 彈簧(在下殼部件中) |
| 21 | 容器基底 |
| 22 | 刺穿元件 |

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)