

sp021233/9

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00807356.2

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1250290C

[22] 申请日 2000.5.3 [21] 申请号 00807356.2

[30] 优先权

[32] 1999.5.12 [33] DE [31] 19921693.2

[86] 国际申请 PCT/EP2000/003943 2000.5.3

[87] 国际公布 WO2000/069468 德 2000.11.23

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.9

[71] 专利权人 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 米歇尔·佩雷特 理查德·赖克尔
亚历山大·沃兰德
卡尔-海因茨·博曾

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 张平元

权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 1 页

[54] 发明名称

基于抗胆碱能有效的化合物及 β -模拟物的
新颖药物组合物

[57] 摘要

本发明是有关于基于具有长效作用的抗胆碱能
化合物及 β -模拟物的新颖药物组合物，其制备方法
及其在治疗呼吸道疾病的用途。

1. 一种药物组合物，其特征为含有具有长效作用的抗胆碱能作用物，其选自噻托品的盐类，以及一种具有长效作用的 β -模拟物，其选自福莫特罗、沙美特罗，任选为其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物形式，还任选为其药物上相容的酸加成盐的形式。
5
2. 按权利要求1的药物组合物，特征为，具有长效作用的抗胆碱能作用物是噻托品溴化物。
3. 按权利要求1的药物组合物，特征为，具有长效作用的抗胆碱能作用物是噻托品溴化物，具有长效作用的 β -模拟物是福莫特罗，任选为其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物形式，还任选为其药物上相容的酸加成盐的形式。
10
4. 按权利要求1的药物组合物，特征为，具有长效作用的抗胆碱能作用物是噻托品溴化物，具有长效作用的 β -模拟物是沙美特罗，任选为其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物形式，还任选为其药物上相容的酸加成盐的形式。
15
5. 按权利要求1-4之一的药物组合物，特征为，其是一种可吸入投药的药物组合物。
6. 按权利要求1-4之一的药物组合物在用于制备治疗呼吸疾病的药物中的用途。
20
7. 按权利要求5的药物组合物在用于制备治疗呼吸疾病的药物中的用途。
8. 根据权利要求6的用途，用于制备治疗气喘或慢性阻塞性肺病的药物。
- 25 9. 根据权利要求7的用途，用于制备治疗气喘或慢性阻塞性肺病的药物。

基于抗胆碱能有效的化合物及
 β -模拟物的新颖药物组合物

5

本发明是有关基于具有长效作用的抗胆碱能化合物及具有长效作用的 β -模拟物的新颖药物组合物，其制备方法及在治疗呼吸道疾病的用途。

发明背景

10 由现有技术已知 β -模拟物及抗胆碱能剂可成功地作为解支气管痉挛剂以治疗阻塞性呼吸疾病—如气喘。具有 β -拟交感神经作用的物质—如活性物质福莫特罗(formoterol)，但由现有技术中也知道，当其对人类投药时会有不良的副作用。

通常，中枢作用显示出不舒服、兴奋、失眠、恐惧、手指震颤、发生出汗及头痛。在此，吸入应用并未排除这些副作用，虽然其程度通常较经口服或肠道外投药轻微。

作为气喘治疗剂的 β -拟交感神经作用物的副作用主要多少与心脏 β -兴奋作用有明显相关。其产生心动过速、心悸、类—心绞痛症及心律失常[P.T.阿蒙 (Ammon)(Ed.), Medicament Side-effects and Interactions, 20 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, S. 584]。

发明详述

令人惊讶地，发现组合使用具有长效作用的 β -拟交感神经作用物及具有长效作用的抗胆碱能作用物可实质上减轻上述副作用。

25 此外，也令人惊讶地发现具有长效作用的抗胆碱能作用物及具有长效作用的 β -模拟物的解支气管痉挛作用可以以超加成方式增加。

因此与现有技术中已知的单一物质及混合物相比较，组合使用如本发明的活性成分对于COPD及气喘二者的效果都有实质性增加。

下列活性成分可在本发明的活性成分混合物中用作具有长效作用的优

选 β -模拟物：班布特罗(bambuterol)、双甲苯喘定(bitolterol)、脲喘定(carbuterol)、双氯醇胺(clenbuterol)、酚丙喘定(fenoterol)、福莫特罗(formoterol)、己双肾上腺素(hexoprenalin)、三丁喘宁(ibuterol)、吡丁醇(pirbuterol)、异丙喹喘宁(procaterol)、萘丙喘宁(reproterol)、沙美特罗(salmeterol)、磺丁喘宁(sulfonterol)、叔丁喘宁(terbutalin)、托鲁伯特罗(tolubuterol)、4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基}乙基]氨基}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-丁氨基]乙醇、

1-[3-(4-甲氧基苯甲基-氨基)-4-羟苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲氨基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正-丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-丁氨基}乙醇、

5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙氨丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮、

1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔-丁氨基乙醇或

1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氟基-5-氟苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇、

可视需要取其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物，并可视需要取其药物上相容的酸加成盐类型式。

下列活性成分在本发明的活性成分组合物中用作具有长效作用的 β -模拟物：福莫特罗、沙美特罗、

4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基}乙基]-氨基}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-丁氨基]乙醇、

1-[3-(4-甲氧基苯甲基-氨基)-4-羟苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲氨基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、

1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇、

5 1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正-丁氧基苯基)-2-甲基-2-丙氨基]乙醇或

1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-丁氨基}乙醇、

10 可视需要取其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物，并可视需要取其药物上相容的酸加成盐类型式。

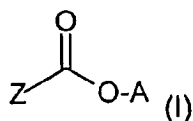
下列为在本发明的药物组合物中优选用作 β -模拟物：福莫特罗或沙美特罗，可视需要取其外消旋物、对映体、非对映体、及其混合物，并可视需要取其医药上相容的酸加成盐类型式。

15 如上述具长效作用的 β -模拟物可以以其生理学及医药上-相容盐类的型式转化并运用。作为实例下列是可考虑的酸加成盐类：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、醋酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、或马来酸。且可使用上述酸的混合物。

20 由超加成解支气管痉挛作用的观点，富莫特罗的富马酸盐(简称为福莫特罗 FU)是特佳的具有长效作用的 β -模拟物。在此，福莫特罗活性物质可使用其对映体或非对映体混合物或单个对映体/非对映体型式。以相同优选的意义而言，按本发明，沙美特罗也可用作具有长效作用的 β -模拟物；可视需要取其外消旋物、对映体；其中(R)对映体为最佳，并可视需要取其药物上可接受的加成盐类的型式使用。

25 以具有长效作用的抗胆碱能作用物而言，基本上由现有技术中已知的-如溴环扁吡酯(glycopyrronium bromide)及二环及三环氨基醇的酯类-都是适用的，如由欧洲公开文件 0 418 716 及国际专利申请 WO 92/16528 中所知道，其全文列于本文作参考。

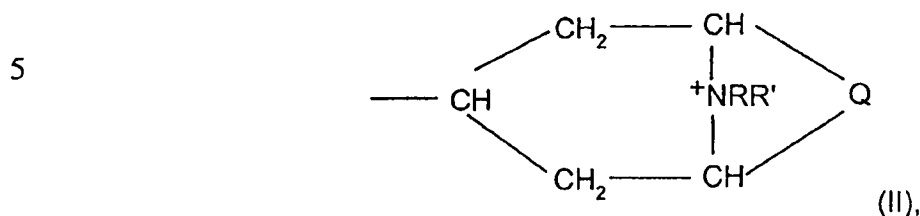
在本发明范围内，可特别考虑溴环扁吡酯作为具长效作用的抗胆碱能作用物，而式(I)化合物



可考虑作为二环及三环氨基醇的酯类

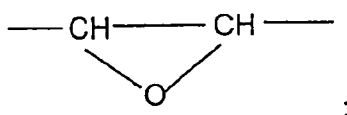
其中

A 代表通式(II)基团



其中

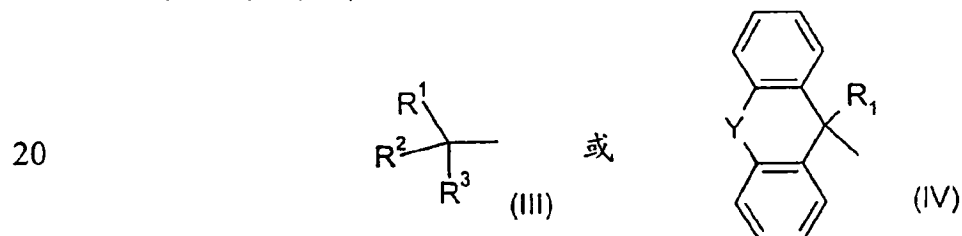
10 Q 代表下列双键基团之一: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、或



R 代表可视需要以卤素-或羟基取代的 C_1-C_4 烷基,

15 R' 代表 C_1-C_4 烷基, 且 R 及 R' 也可结合以形成 C_4-C_6 亚烷基, 及
一可抵消 N 原子正电荷的阴离子 X 等价物,

Z 代表下列二基团之一



其中

Y 代表单键、一个 O 或 S 原子或下列基团之一: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{SCH}_2-$;

25

R^1 代表氢、OH、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷基, 其可视需要以羟基取代;

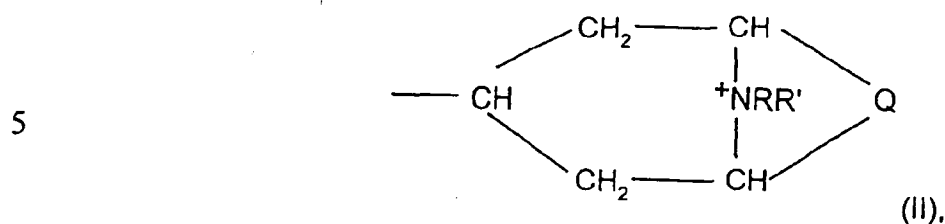
R^2 代表噻吩基、苯基、呋喃基、环戊基或环己基, 其中这些基团也可以甲基取代, 而噻吩及苯基也可以氟或氯取代,

R^3 代表氢或噻吩基或苯基, 其可视需要以卤素或 C_1-C_4 烷基取代,

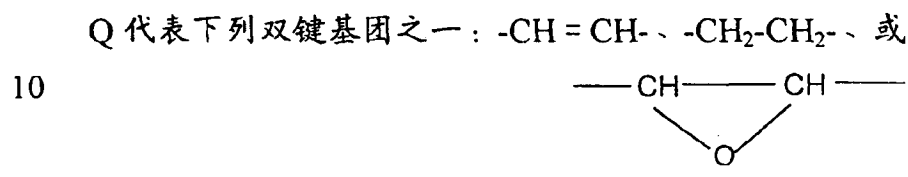
30 可视需要取其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物型式。

于本发明范围内, 溴环扁吡酯可考虑作为最佳的具有长效作用的抗胆碱

能作用物，且式(I)化合物可考虑作为二环及三环氨基醇的酯类，其中
A 代表通式(II)基团



其中

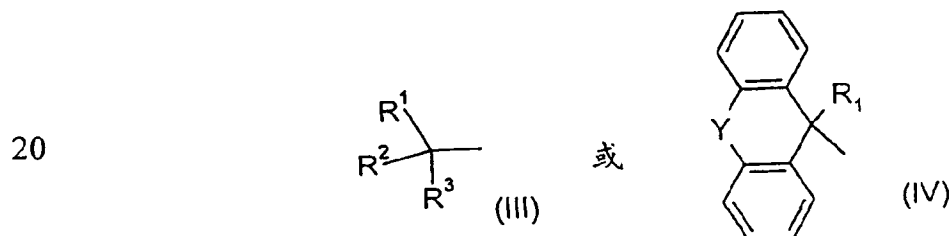


R 代表甲基、乙基或丙基，可视需要以氟或羟基取代，

R' 代表甲基、乙基或丙基，优选为甲基，且

15 一可抵消 N 原子正电荷的阴离子 X 等价物，所述阴离子选自氯、溴及甲磺酸盐，优选为溴，

Z 代表下列二基团之一



其中

Y 代表单键或 O 原子；

25 R¹ 代表氢、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基或羟丙基；

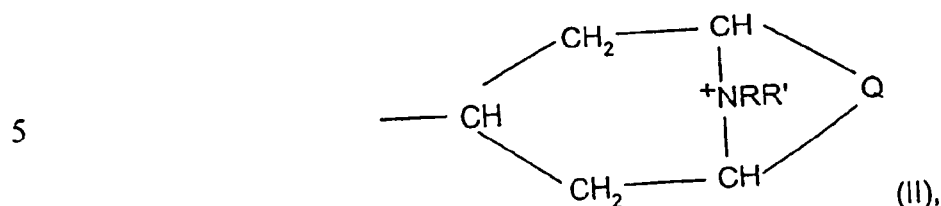
R² 代表噻吩基、苯基、或环己基，其中这些基团可以被甲基取代而噻吩基和苯基也可被氟或氯取代，

R³ 代表氢、或、噻吩基或苯基，其可视需要以氟、氯或甲基取代，

30 可视需要用其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物型式。

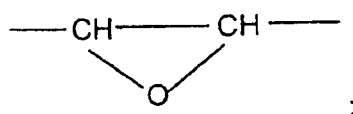
本发明的药物组合物，其中用作具有长效作用的抗胆碱能作用物的式(I)化

合物特别重要, 其中
A 代表通式(II)的基团



其中

10 Q 代表下列双键基团之一: $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、或

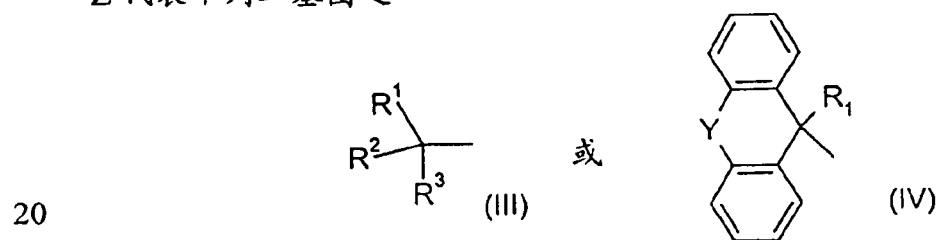


R 代表甲基或乙基;

R' 代表甲基, 且

15 一阴离子 X = 溴化物的等价物是位于 N 原子的正电荷的对面,

Z 代表下列二基团之一



其中

Y 代表 O 原子;

R¹ 代表氢、OH 或羟甲基;

25 R² 代表噻吩基、苯基或环己基,

R³ 代表氢、噻吩基或苯基,

可视需要使用其外消旋物、对映体、非对映体及其混合物型式

在本发明范围内, 上述化合物中以具有 3- α 结构的尤为优选。

30 上述的抗胆碱能作用的活性物质可视需要使用其纯对映体、混合物或外消旋物型式。

特别优选的是使用噻托品(tiotropium)盐类-特别是噻托品溴化物[(1 α ,2

$\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta$)-7-[(羟基-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂(azonia)三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷溴化物单水合物-简称为噻托品 BR]-作为抗胆碱作用物。

5 至于烷基(即使是其它基团中的成分), 除非另外定义, 具有 1 至 4 个碳原子的支链和直链烷基。实例有甲基、乙基、丙基或丁基。在此范围内除另有指出外, 上文中提及的丙基及丁基的所有可能的异构体型式都包含在内。如丙基包含二种异构体, 正-丙基及异-丙基, 丁基的异构体有正-丁基、异-丁基、仲丁基及叔-丁基。可视需要以常用简写来指出上文中所提的烷基, 如 Me 为甲基, Et 为乙基等。

10 至于烷氧基(甚至为其它基团中的组分), 除非另外定义, 支链和直链烷基、通过一个氧原子连结并具有 1 至 4 个碳原子。下列为其实例: 甲氧基、乙氧基、丙氧基(=丙基氧)或丁氧基(=丁基氧)。同样的, 在此范围内除另有声明外, 上文中所提及的丙氧基及丁氧基的所有可能异构体型式都包含其中。

15 具有 4 至 6 碳原子的支链及直链烯基桥结作为烯基团。下列为其实例: 丁烯、戊烯、己烯。在这范围内, 除非另有指明, 上文中指出的丁烯、戊烯、己烯的所有可能的异构体型式都包含其中。如指出的丁烯包含正-丁烯、1-甲基丙烯、2-甲基丙烯、1,1-二甲基乙烯、1,2-二甲基乙烯等异构物。

通常卤素是指氟、氯、溴或碘。

20 在这范围内除非另有指明, 阴离子 X 通常指为氟、氯、溴、碘、甲磺酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐。

如本发明的活性物质组合物优选以定量气溶胶剂型投药 - 然而, 任何其它型式或胃肠外或口服投药都可以。在此, 定量气溶胶应用为优选的应用型式, 特别是在治疗阻塞性肺病或治疗气喘时。

25 除了通过推进剂气体工作的气溶胶的应用以外, 如本发明的活性物质混合物也可以以所谓的喷雾器投药, 通过喷雾器可将药物 - 活性物质溶液在高压下喷出以产生吸入性颗粒的雾状。此类喷雾器优点是使所应用的推进剂气体可完全散布。

30 要吸入的药剂通常溶于水性或乙醇溶液, 其中乙醇或水的溶剂混合物也适用, 此决定于活性物质的溶液特性。

如 PCT 专利申请 WO 91/14468 及国际专利申请 PCT/EP96/04351 中所描

述的这类喷雾器,其内容列入本文作为参考。在此所述的喷雾器,以 Respimat® 牌号而周知,含活性物质的定量溶液于高压下通过小喷嘴喷出,使吸入性气溶胶产生优选介于1及10、更优选介于2及5微米大小的颗粒。

其中,含乙醇作为溶剂的混合物尤其适用于药物制剂的溶剂。

- 5 除水外,其它溶剂的成份可视需要使用其它的共溶剂,而药物制剂中也可含调味剂及其它药物助剂。共溶剂的实例为含羟基或其它极性基团,如醇类-特别是异丙醇、乙二醇-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的酯类。共溶剂适于增加助剂及视需要活性物质的可溶性。

- 10 其它可添加的药物助剂,如防腐剂,特别是氯苄烷铵。优选的防腐剂量(特别是氯苄烷铵)介于8及12毫克/100毫升溶液。

复合物形成剂可添加到活性物质混合物中以避免喷雾异常。适当复合物形成剂为药物上可接受的,特别是已得药物法许可的。EDTA、次氨基三乙酸、柠檬酸及抗坏血酸、及其盐类特别适用。乙二胺四乙酸二钠盐是最适用。

- 15 在最终药物制剂中溶解的活性物质组合物比例介于0.001及5%-优选为0.005至3%,特别是0.01至2%。药物的最大浓度决定于溶剂中的可溶性及达到所需疗效的必要剂量。

下列制剂型式是用作配制实例:

成份	组成(毫克/100毫升)
噻托品溴化物	333.3 毫克
福莫特罗富马酸盐	333.3 毫克
氯苄烷铵	10.0 毫克
EDTA	50.0 毫克
HCl(1n)	调整至 pH3.4

成份	组成(毫克/100毫升)
噻托品溴化物	333.3 毫克
沙美特罗, 辛那仿酸酯(xinafoate)	666.6 毫克
氯苄烷铵	10.0 毫克
EDTA	50.0 毫克
HCl(1n)	调整至 pH3.4

此外，活性物质混合物也可以粉末型式吸入。该投药型式的制备法由现有技术已知。除活性物质的组合物外，于本发明中可含药物上-相容的载体或助剂物质-如微晶乳糖。供吸入的剂型可装填至胶囊中，且有如下的组成：

成份	量
噻托品溴化物水合物	6 微克
福莫特罗富马酸盐×2H ₂ O	6 微克
乳糖单水合物	调整至 25 毫克

5

实验结果

以 Respimat®对已麻醉狗以吸入方式给药含噻托品溴化物、福莫特罗富马酸盐及其组合物的水性溶液后的解支气管痉挛及心血管作用。

物质及方法

18 只杂种狗体重为 27 至 32 公斤。在单个笼或共用笼中饲养，以粒状标准食物喂食，最后一次喂食为试验开始前约 15 小时，不限水。

于肌肉注射 2 毫克/公斤盐酸吗啡的预先投药后，缓缓以静脉注射 30 毫克/公斤戊巴比妥-钠盐(Nembutal®)。静脉注射 1.0 毫克/公斤琥珀胆碱使动物松弛。

将伺服换气器 900C(西门子(Siemens))插管连接后，以周围空气及氧(4: 1)为动物换气，频率为 15/分，呼吸量为 6-8 升/分。为作呼吸器记录用，利用直接装置于口气管之前的、包含压力差记录器及放大器 DCB-4C 的压力管(肉(flesh)No 1)来测定呼吸流量。将导管置于气管内且将第二(气球)导管置于食道的肺部区内。二者与压力差记录器及放大器连接以测定经肺压力。呼吸力学计算机(IFD-Muhlheim)由记录压力值测定肺部抗力(R)。由此，可以计算机程序 VAS-1 LA(IFD-Muhlheim)计算：

$$\text{肺部抗力} = \frac{\text{最高经肺压力}}{\text{呼吸流量}}$$

利用 ECG(终端延伸装置(extremity derivative)II)及心率计记录心率。

于 30 分钟的平衡期后，通过静脉注射 10 微克/公斤氯化乙酰胆碱以产生短期支气管痉挛，于 10 分钟内重复 2-3 次。测试物质噻托品溴化物、福莫特罗富马酸盐及其组合物的水性溶液是以 BINEB 喷雾器(Respimat®)投药。每一组合物投药的间隔约 1 分钟。用 BINEB 系统，启动机制发生于呼气期结

束时，而喷雾的溶液是在呼吸泵下一个吸气期被压入气管-支气管树中。

剂量

噻托品溴化物：3 及 10 微克/15 微升

福莫特罗富马酸盐：3 及 10 微克/15 微升

- 5 噻托品溴化物 + 福莫特罗富马酸盐：3 + 3 微克或 10 + 10 微克/15 微升

表 1-6 显示初始值及经测试物治疗后 180 分钟内的数值。由 ACh 引起肺部抗力的抑制百分比于 180 分钟内随时间而增加。

结果

- 10 结果显示于表及图中。3 及 10 微克的噻托品溴化物，或福莫特罗富马酸盐可抑制因静脉注射 ACh 所引起的支气管抗力增加，且与剂量及清静(clear)相关。两种剂量下，福莫特罗 FU 的最大解支气管痉挛作用快速产生，噻托品 BR 则延迟约 60 分钟。福莫特罗 FU 有效期相对较短，特别在低剂量时，但如预期的，噻托品 BR 效果持续到试验结束(180 分钟)。

- 15 至于含 3 微克噻托品溴化物 + 3 微克福莫特罗 FU 的组合物，非常快速达到 90 % 的解支气管痉挛作用，并持续几乎不变直到试验结束。这组合物的保护作用实质上超过单个成份，也胜过 3 微克噻托品溴化物和 3 微克福莫特罗 FU 单个作用的总和。其作用超过 10 微克噻托品溴化物或 10 微克福莫特罗富马酸盐(参看图 2)。

- 20 不论是 3 微克或 10 微克单独使用噻托品溴化物完全不影响心率。另一方面，福莫特罗 FU 则可依剂量而逐步增加心率，以高剂量而言，最多可超过 90 %。试验结束时数值仍超过 80 %。含 3 + 3 微克或是 10 + 10 微克噻托品溴化物及福莫特罗富马酸盐的组合物大体上可减轻心率增快作用，且影响低于 30 %。

评估

- 25 发现结果完全令人惊讶、与单个物质相反，即抗胆碱能作用物及 β -模拟物的混合物：

1. 作用迅速开始

2. 作用持续期长

但主要为

- 30 3. 超加成解支气管痉挛作用，且

4. 实质上降低心率增加的频率，特别是使用高福莫特罗剂量时。

使用组合制剂可期待对于 COPD 及气喘二者的实质性改善的疗效，并伴随有最少心脏副作用的优点。

表

表 1: 3 微克噻托品溴化物通过 Respimat®吸入投药后对麻醉狗心跳频率的影响，n = 6

心率(次/分)									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66.50	63.00	67.00	64.00	61.00	63.00	67.00	63.00	66.00
	87.50	87.00	84.00	82.00	87.00	81.00	89.00	87.00	87.00
	86.50	84.00	84.00	89.00	89.00	89.00	84.00	77.00	86.00
	109.50	115.00	115.00	116.00	120.00	121.00	104.00	105.00	105.00
	110.50	119.00	119.00	118.00	110.00	110.00	111.00	110.00	100.00
	85.50	85.00	87.00	90.00	93.00	97.00	97.00	92.00	96.00
平均值	91.00	92.17	92.67	93.17	93.33	93.50	92.00	89.00	90.00
标准平均偏差	6.80	8.63	8.23	8.45	8.35	8.46	6.40	7.14	5.66

3 微克噻托品溴化物，变化 %									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66.50	-5.26	0.75	-3.76	-8.27	-5.26	0.75	-5.26	-0.75
	87.50	-0.57	-4.00	-6.29	-0.57	-7.43	1.71	-0.57	-0.57
	86.50	-2.89	-2.89	2.89	2.89	2.89	-2.89	-10.98	-0.58
	109.50	5.02	5.02	5.94	9.59	10.50	-5.02	-4.11	-4.11
	110.50	7.69	7.69	6.79	-0.45	-0.45	0.45	-0.45	-9.50
	85.50	-0.58	1.75	5.26	8.77	13.45	13.45	7.0	12.28
平均值	91.00	0.57	1.39	1.81	1.99	2.28	1.41	-2.30	-0.54
标准平均误差	6.80	1.99	1.83	2.25	2.72	3.42	2.62	2.53	2.93

表 2: 10 微克噻托品溴化物通过 Respimat®吸入投药后对麻醉狗心率的影响,
n = 6

心率(次/分)									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66.50	79.00	75.00	75.00	77.00	79.00	74.00	75.00	70.00
	87.50	96.00	91.00	88.00	89.00	90.00	85.00	83.00	83.00
	86.50	85.00	80.00	79.00	77.00	76.00	75.00	76.00	87.00
	109.50	104.00	102.00	101.00	101.00	101.00	103.00	103.00	105.00
	110.50	102.00	102.00	102.00	101.00	96.00	101.00	102.00	101.00
	85.50	76.00	75.00	76.00	77.00	74.00	73.00	74.00	74.00
平均值	91.00	90.33	87.50	86.83	87.00	86.00	85.17	85.50	86.67
标准平均误差	6.80	4.89	5.17	5.00	4.82	4.60	5.61	5.53	5.75

10 微克噻托品溴化物, 变化%									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66.50	18.80	12.78	12.78	15.79	18.80	11.28	12.78	5.26
	87.50	9.71	4.00	0.57	1.71	2.86	-2.86	-5.14	-5.14
	86.50	-1.73	-7.51	-8.67	-10.98	-12.14	-13.29	-12.14	0.58
	109.50	-5.02	-6.85	-7.76	-7.76	-7.76	-5.94	-5.94	-4.11
	110.50	-7.69	-7.69	-7.69	-8.60	-13.12	-8.60	-7.69	-8.60
	85.50	-11.11	-12.28	-11.11	-9.94	-13.45	-14.62	-13.45	-13.45
平均值	91.00	0.49	-2.93	-3.65	-3.30	-4.14	-5.67	-5.26	-4.24
标准平均误差	6.80	4.68	3.84	3.66	4.25	5.23	3.84	3.86	2.70

表 3：3 微克福莫特罗富马酸盐通过 Respimat®吸入投药后对麻醉狗心率的影响，n = 6

心率(次/分)									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94.50	102.00	105.00	129.00	134.00	138.00	134.00	115.00	108.00
	133.00	123.00	140.00	162.00	165.00	159.00	153.00	147.00	140.00
	60.00	67.00	64.00	100.00	95.00	89.00	86.00	88.00	86.00
	80.50	91.00	95.00	110.00	100.00	95.00	94.00	94.00	96.00
	106.50	129.00	137.00	138.00	141.00	145.00	140.00	130.00	130.00
	92.50	107.00	116.00	125.00	126.00	128.00	128.00	120.00	120.00
平均值	94.50	103.17	109.50	127.33	126.83	125.67	122.50	115.67	113.33
标准平均误差	10.03	9.19	11.59	8.89	10.71	11.44	10.87	9.02	8.39

3 微克福莫特罗富马酸盐，变化 %									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94.50	7.94	11.11	36.51	41.80	46.03	41.80	21.69	14.29
	133.00	-7.52	5.26	21.80	24.06	19.55	15.04	10.53	5.26
	60.00	11.67	6.67	66.67	54.33	48.33	43.33	46.67	43.33
	80.50	13.04	18.01	36.65	24.44	18.01	16.77	16.77	19.25
	106.50	21.13	28.64	29.58	32.39	36.15	31.46	22.07	22.07
	92.50	15.68	25.41	35.14	36.22	38.38	38.38	29.73	29.73
平均值	94.50	10.32	15.85	37.72	36.17	34.41	31.13	24.58	22.32
标准平均误差	10.03	3.99	3.99	6.24	5.25	5.28	5.10	5.12	5.36

表 4：10 微克福莫特罗富马酸盐经由 Respimat®吸入投药后对麻醉狗心率的影响，n = 6。

心率(次/分)									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94.50	116.00	153.00	155.00	157.00	159.00	163.00	176.00	152.00
	133.00	145.00	136.00	191.00	204.00	207.00	210.00	209.00	205.00
	60.00	109.00	146.00	152.00	153.00	150.00	149.00	146.00	141.00
	80.50	96.00	120.00	144.00	156.00	156.00	140.00	140.00	130.00
	106.50	105.00	120.00	160.00	158.00	150.00	150.00	145.00	145.00
	92.50	122.00	122.00	130.00	135.00	140.00	140.00	135.00	135.00
平均值	94.50	115.50	132.83	155.33	160.50	160.33	158.67	158.50	151.33
标准平均误差	10.03	6.94	5.88	8.32	9.38	9.70	10.83	11.68	11.18

10 微克福莫特罗富马酸盐，变化 %									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94.50	22.75	61.90	64.02	66.14	68.25	72.49	86.24	60.85
	133.00	9.02	2.26	43.61	53.38	55.64	57.89	57.14	54.14
	60.00	81.67	143.33	153.33	155.00	150.00	148.33	143.33	135.00
	80.50	19.25	49.07	78.88	93.79	93.79	73.91	73.91	61.49
	106.50	-1.41	12.68	50.23	48.36	40.85	40.85	36.15	36.15
	92.50	31.89	31.89	40.54	45.95	51.35	51.35	45.95	45.95
平均值	94.50	27.20	50.19	71.77	77.10	76.65	74.14	73.79	65.59
标准平均误差	10.03	11.86	20.70	17.32	17.15	16.44	15.70	15.77	14.22

表 5: 3 微克噻托品 BR + 3 微克福莫特罗 FU 通过 Respimat®吸入投药后对麻醉狗心率的影响, n = 6。

心率(次/分)									
	控制组	应用后的分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107.50	107.00	110.00	112.00	110.00	110.00	110.00	106.00	106.00
	143.00	153.00	162.00	160.00	158.00	154.00	161.00	146.00	145.00
	95.00	106.00	109.00	111.00	121.00	119.00	108.00	114.00	107.00
	95.50	110.00	117.00	129.00	128.00	130.00	129.00	123.00	123.00
	112.00	127.00	120.00	115.00	115.00	104.00	112.00	107.00	96.00
	101.50	100.00	110.00	110.00	112.00	114.00	110.00	101.00	95.00
平均值	109.08	117.17	121.33	122.83	124.00	121.83	121.67	116.17	112.00
标准平均误差	7.31	8.07	8.33	7.69	7.31	7.37	8.47	6.73	7.78

3 微克噻托品溴化物 + 3 微克福莫特罗富马酸盐, 变化%									
	控制组	应用后分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107.50	-0.47	2.33	4.19	2.33	2.33	2.33	-1.40	-1.40
	143.00	6.99	13.29	11.89	10.49	7.69	12.59	2.10	1.40
	95.00	11.58	14.74	16.84	27.37	25.26	13.68	20.00	12.63
	95.50	15.18	22.51	35.08	34.03	36.13	35.08	28.80	28.80
	112.00	13.39	7.14	2.68	2.68	-7.14	0.00	-4.46	-14.29
	101.50	-1.48	8.37	8.37	10.34	12.32	8.37	-0.49	-6.40
平均值	109.08	7.53	11.40	13.17	14.54	12.76	12.01	7.42	3.46
标准平均误差	7.31	2.91	2.87	4.86	5.38	6.41	5.12	5.55	6.23

表 6: 10 微克噻托品溴化物 + 10 微克福莫特罗富马酸盐通过 Respimat® 吸入投药后对麻醉狗心率的影响, n = 4。

心率(次/分)									
	控制组	应用后分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107.50	107.00	107.00	114.00	117.00	117.00	117.00	116.00	119.00
	143.00	150.00	154.00	171.00	180.00	182.00	181.00	168.00	168.00
	95.00	107.00	107.00	116.00	124.00	127.00	125.00	122.00	126.00
	95.50	116.00	117.00	120.00	127.00	129.00	130.00	120.00	123.00
平均值	110.25	120.00	121.25	130.25	137.00	138.75	138.25	131.50	134.00
标准平均误差	11.29	10.22	11.17	13.64	14.49	14.65	14.50	12.23	11.42

10 微克噻托品溴化物 + 10 微克福莫特罗富马酸盐, 变化 %									
	控制组	应用后分钟数							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107.50	-0.47	-0.47	6.05	8.84	8.84	8.84	7.91	10.70
	143.00	4.90	7.69	19.58	25.87	27.27	26.57	17.48	17.48
	95.00	12.36	12.36	22.11	30.53	33.68	31.58	28.42	32.63
	95.50	21.47	22.51	25.65	32.98	35.08	36.13	25.65	28.80
平均值	110.25	9.63	10.59	18.35	24.56	26.22	25.78	19.87	22.40
标准平均误差	11.29	4.77	4.80	4.29	5.44	6.04	5.97	4.61	5.06

附图

- 5 图 1 表示 3 微克福莫特罗富马酸盐、3 微克噻托品溴化物及 3 微克噻托品溴化物 + 3 微克福莫特罗富马酸盐组合物对麻醉狗的支气管抗力的影响, n = 6。

图 2 表示 10 微克福莫特罗富马酸盐、10 微克噻托品溴化物及 3 微克噻托品溴化物 + 3 微克福莫特罗富马酸盐组合物对麻醉狗的支气管抗力的影响, n = 6。

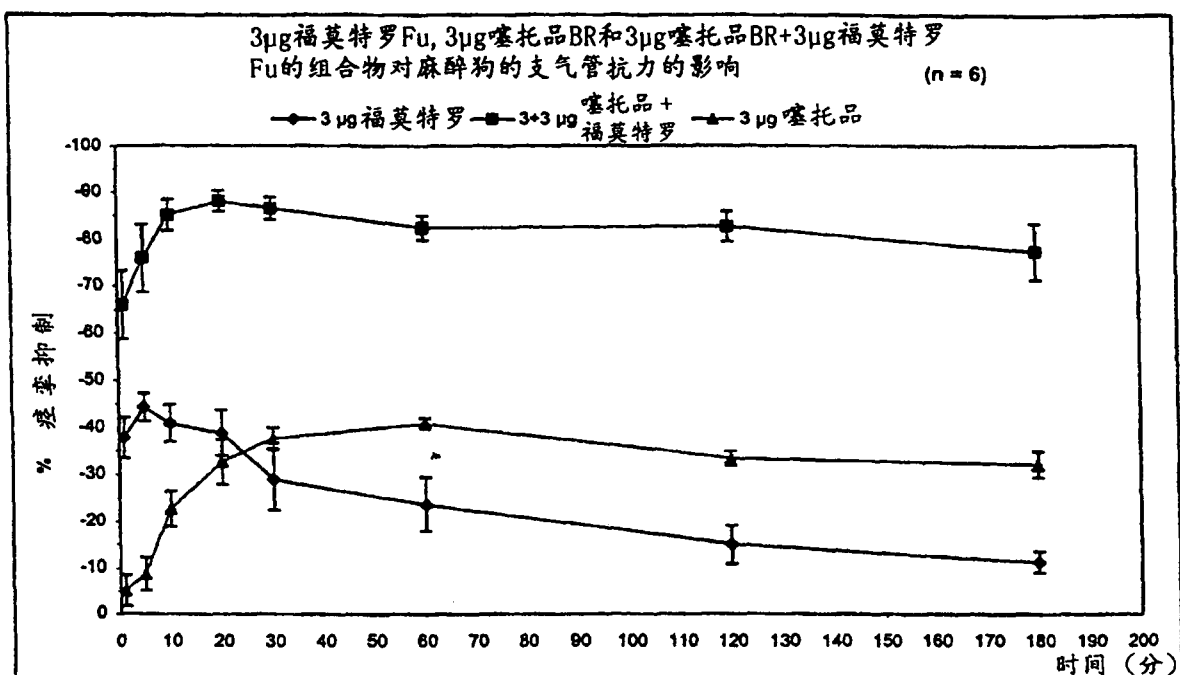


图 1

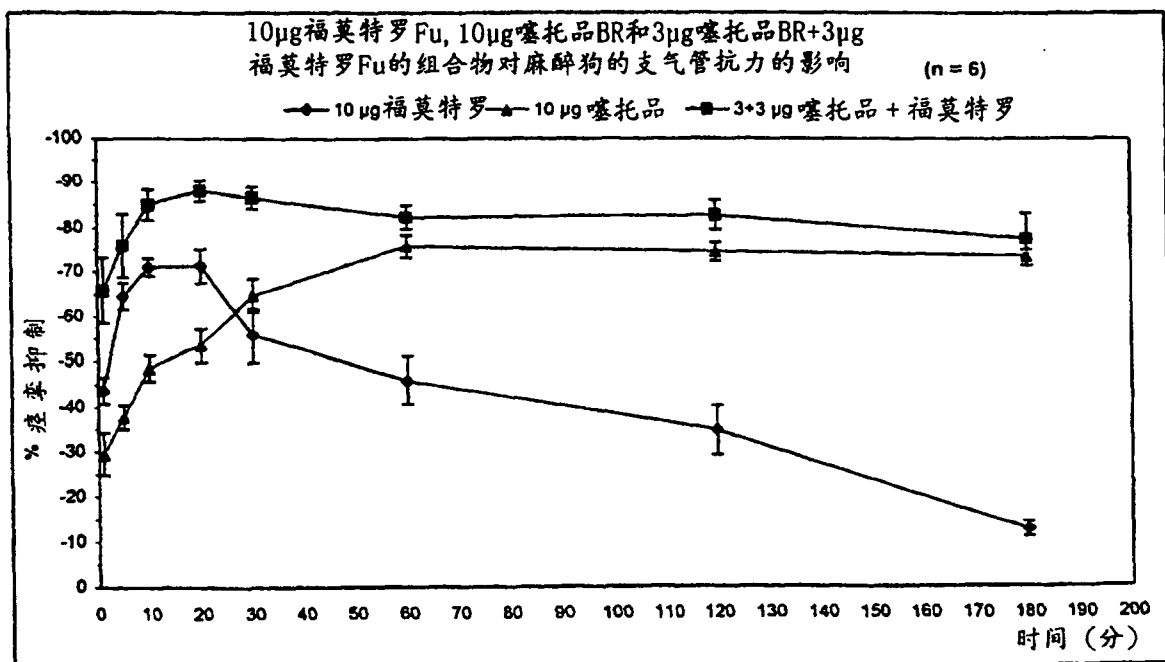


图 2