[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480022092.8

[43] 公开日 2006 年 9 月 6 日

[11] 公开号 CN 1829534A

[22] 申请日 2004.7.17
[21] 申请号 200480022092.8
[30] 优先权
[32] 2003.7.29 [33] EP [31] 03017163.1
[86] 国际申请 PCT/EP2004/008030 2004.7.17
[87] 国际公布 WO2005/014044 英 2005.2.17
[85] 进入国家阶段日期 2006.1.28
[71] 申请人 贝林格尔.英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆
[72] 发明人 克里斯托弗·J·M·米德
米歇尔·佩雷特 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 赵仁临 张平元

权利要求书 5 页 说明书 20 页 附图 1 页

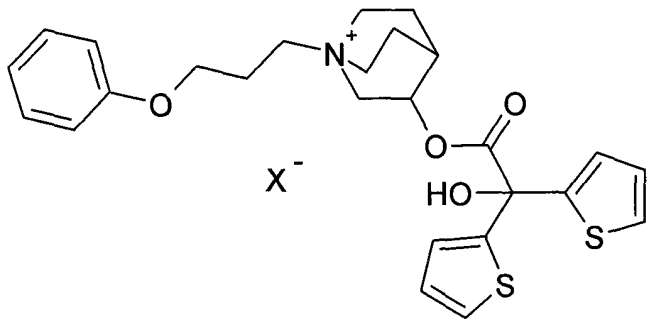
[54] 发明名称

包括 β 模拟物和抗胆碱能药的吸入药剂

[57] 摘要

本发明涉及基于 β_2 激动药和抗胆碱能药的盐的新药物组合物、制备它们的方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

1. 药物组合物，其特征在于它们含有通式 **1** 的一种或多种盐，任选其外消旋物、对映体和水合物的形式：



1

其中：

X^- 表示带有单一负电荷的阴离子，优选选自氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐和对-甲苯磺酸盐的阴离子；

和联用的一种或多种β模拟物 (**2**)，任选其对映体、对映体混合物形式或其外消旋物形式，任选溶剂合物或水合物形式；

与任选药物上可接受的赋形剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于活性物质 **1** 和 **2** 共同存在于单一制剂或存在于两种单独的制剂中。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物，其特征在于β模拟物 **2** 选自沙丁胺醇、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异他林、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、奥西那林、羟喘、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、利米特罗、利托君、沙美特罗、沙甲胺醇、索特瑞醇(soterenot)、sulphonterol、噻拉米特、特布他林、托布特罗、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、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-羟基苯

基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-异丙氨基丁基)-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)乙醇和 1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

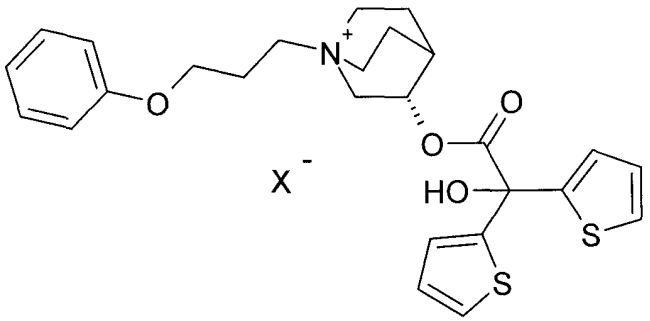
4. 权利要求 1－3 之一的药物组合物，其特征在于化合物 **2** 以盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、1-羟基-2-萘甲酸、4-苯基肉桂酸、5-(2.4-二氟苯基)水杨酸或马来酸的盐或其混合物的形式存在。

5. 权利要求 1－4 之一的药物组合物，其特征在于化合物 **2** 选自班布特罗、比托特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、沙美特罗、sulphonterol、特布他林、托布特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、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-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-异丙氨基丁基)-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)乙醇和 1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇，任选其外

消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

6. 权利要求 1－5 之一的药物组合物，其特征在于化合物 2 选自非诺特罗、福莫特罗、沙美特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

7. 权利要求 1－6 之一的药物组合物，其特征在于通式 **1** 的化合物以通式 **1-en** 的对映体形式存在:



1-en

8. 权利要求 1－7 之一的药物组合物，其特征在于 **1** 与 **2'** 的重量比在约 1:5－500:1，优选 1:10－400:1 的范围。

9. 权利要求 1－8 之一的药物组合物，其特征在于它为适合于吸入的制剂形式。

10. 权利要求 9 的药物组合物，其特征在于它是选自可吸入粉末、含抛射剂的计量剂量的气雾剂和不含抛射剂的可吸入溶液的制剂。

11. 权利要求 10 的药物组合物，其特征在于它是可吸入粉末，该粉末含有 **1** 和 **2** 与合适的生理上可接受的赋形剂的混合物，所述的赋形剂选自单糖类、二糖类、寡-和多糖类、多元醇类、盐或这些赋形剂彼此的混合物。

12. 权利要求 11 的可吸入粉末，其特征在于所述的赋形剂具有直到 250μm，优选 10－150μm 的最大平均颗粒大小 。

13. 权利要求 12 的药物组合物，其特征在于它是仅含有活性物质 **1** 和 **2** 作为其组分的可吸入粉末。

14. 权利要求 10 的药物组合物，其特征在于它是不含抛射剂的含有溶解或分散形式的 **1** 和 **2** 的可吸入气雾剂。

15. 权利要求 14 的含抛射剂的可吸入气雾剂，其特征在于它含有如下物质作为抛射剂气体：烃类 ，诸如正-丙烷、正-丁烷或异丁烷；或卤代烃类，诸如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氯化和/或氟化衍生物。

16. 权利要求 15 的含抛射剂的可吸入气雾剂，其特征在于所述的抛射剂气体为 TG11、TG12、TG134a、TG227 或其混合物，优选 TG134a、TG227 或其混合物。

17. 权利要求 14－16 之一的含抛射剂的可吸入气雾剂，其特征在于它可以含有高达 5 重量%的活性物质 **1** 和/或 **2**。

18. 权利要求 10 的药物组合物，其特征在于它是不含抛射剂的可吸入溶液，该溶液含有水、乙醇或水与乙醇的混合物作为溶剂。

19. 权利要求 18 的可吸入溶液，其特征在于它任选含有其它共-溶剂和/或赋形剂。

20. 权利要求 19 的可吸入溶液，其特征在于它含有作为共-溶剂的含有羟基或其它极性基团的组分，例如醇类-特别是异丙醇，二醇类—特别是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。

21. 权利要求 19 或 20 之一的可吸入溶液，其特征在于它们含有作为赋形剂的表面活性剂、稳定剂、络合剂、抗氧化剂和/或防腐剂、矫味剂、生理上可接受的盐和/或维生素。

22. 权利要求 21 的可吸入溶液，其特征在于它们含有作为络合剂的乙底酸或乙底酸盐，优选乙底酸钠。

23. 权利要求 1－22 之一的组合物在制备用于治疗炎性或阻塞性呼吸疾

病，特别是哮喘或 COPD 的药物中的用途。

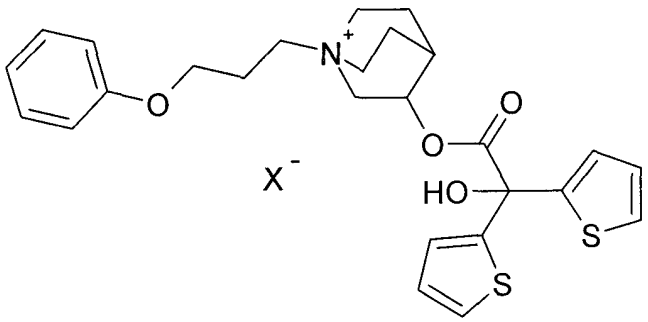
包括β模拟物和抗胆碱能药的吸入药剂

本发明涉及基于β_2激动药和抗胆碱能药的盐的新药物组合物、制备它们的方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

本发明的描述

本发明涉及基于β_2激动药和抗胆碱能药的盐**1**的新药物组合物、制备它们的方法及其在治疗呼吸疾病中的用途。

在本发明范围内所用的抗胆碱能药为通式**1**的盐，任选其外消旋物、对映体和水合物形式:



1

其中:

X- 表示带有单一负电荷的阴离子，优选选自氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐和对-甲苯磺酸盐的阴离子。

优选使用通式**1**的盐，任选其外消旋物、对映体和水合物的形式，其中:

X- 表示带有单一负电荷的阴离子，它选自氟化物、氯化物、溴化物、4-甲苯磺酸盐和甲磺酸盐，优选溴化物。

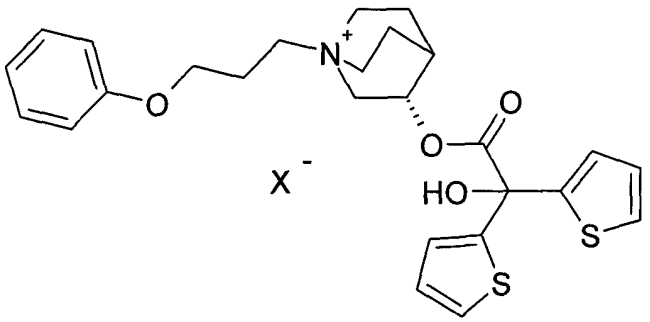
最优选使用通式**1**的盐，任选其外消旋物、对映体和水合物的形式，其中:

X- 表示带有单一负电荷的阴离子，它选自氯化物、溴化物和甲磺酸

盐，优选溴化物。

本发明特别优选的是通式**1**的盐，其中X-表示溴化物。

本发明特别有意义的是通式**1-en**的对映体:



1-en

其中X-可以具有上文所述的含义。

令人惊奇的是，如果将通式**1**的抗胆碱能药与一种或多种β模拟物(betamimetics)**2**一起使用，那么可以在治疗呼吸道炎性和/或阻塞性疾病中观察到令人意外的有益治疗作用。

当将两种活性物质以单一活性物质制剂形式同时给药和当将它们以单独的制剂形式依次给药时，均可以观察到上述有益治疗作用。本发明优选将两种活性物质组分以单一制剂形式同时给药。

在上述联用药物中，可以将活性物质以单一制剂形式联用或它们包含在两种单独的制剂中。本发明优选在单一制剂中含有活性物质**1**和**2**的药物组合物。

在本发明联用药物中的本发明优选的β_2激动药**2**选自沙丁胺醇、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异他林、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、奥西那林、羟喘、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、利米特罗、利托君、沙美特罗、沙甲胺醇、索特瑞醇(soterenot)、sulphonterol、噻拉米特、特布他林、托布特罗、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、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-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-

羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-异丙氨基丁基)-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)乙醇和 1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

本发明更优选的β_2激动药 **2**选自班布特罗、比托特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、沙美特罗、sulphonterol、特布他林、托布特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、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-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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-异丙氨基丁基)-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)乙醇和1-(4-乙氧基羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔-丁氨基)乙醇，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

在本发明组合物内使用的更优选β模拟物 **2**选自非诺特罗、福莫特罗、沙美特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺、5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮、1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁

氨基]乙醇、1-[2H-5-羟基-3-氧代-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，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。在上述β模拟物中，特别优选化合物福莫特罗、沙美特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺和 5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。在上述β模拟物中，特别优选化合物福莫特罗和沙美特罗，任选其外消旋物、对映体、非对映体形式且任选其药物上可接受的酸加成的盐和水合物形式。

本发明β模拟物 **2** 的药物上可接受的酸加成的盐的实例为选自盐酸、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、1-羟基-2-萘甲酸、4-苯基肉桂酸、5-(2.4-二氟苯基)水杨酸或马来酸的盐的药物上可接受的盐。如果需要，上述酸的混合物也可以用于制备盐 **2**。

本发明优选选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、4-苯基肉桂酸盐、5-(2.4-二氟苯基)水杨酸盐、马来酸盐和昔萘酸盐的β模拟物 **2** 的盐。特别优选 **2** 的盐，就沙美特罗而言，选自盐酸盐、硫酸盐、4-苯基肉桂酸盐、5-(2.4-二氟苯基)水杨酸盐和昔萘酸盐，其中 4-苯基肉桂酸盐、5-(2.4-二氟苯基)水杨酸盐且尤其是昔萘酸盐是特别重要的。特别优选 **2** 的盐，就福莫特罗而言，选自盐酸盐、硫酸盐和富马酸盐，其中特别优选盐酸盐和富马酸盐。在本发明中特别重要的是富马酸福莫特罗。

沙美特罗、福莫特罗、3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟甲基-苯基)-乙氨基]-己氧基}-丁基)-苯磺酰胺和 5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1*H*-喹啉-2-酮的盐优选用作本发明的β模拟物 **2**。在本发明中特别重要的是沙美特罗和福莫特罗的盐。任何涉及β模拟物 **2** 术语也包括涉及其相关的对映体或混合物。

在本发明的药物组合物中，化合物 **2** 以其外消旋物、对映体或混合物形式存在。可以使用本领域中公知的方法从外消旋物中分离对映体(例如通过

手性相色谱法等)。如果化合物 2 以其对映体形式使用，那么特别优选使用在 C-OH 基为 R 构型的对映体。

作为实例，任何涉及本发明最优选化合物 2 沙美特罗和福莫特罗的盐还包括 *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*-福莫特罗的相关对映体盐及其混合物，而 *R*-沙美特罗和 *R,R*-福莫特罗的对映体盐特别重要。本发明的化合物 2 还可以以其水合物或溶剂合物形式存在。

如果本发明涉及非盐形式的β模拟物，那么将其表示为化合物 2'。例如，本发明优选的非盐形式的β模拟物 2'包括福莫特罗、沙美特罗的游离碱，而本发明特别优选的化合物 2 为昔萘酸沙美特罗或富马酸福莫特罗。

在本发明范围内，β模拟物 2 还可称作拟交感神经药或β-2-激动药(β_2-激动药)。就本发明的目的而言，将所有这些术语视为可互换使用。

本发明在一个方面中涉及上述药物组合物，它们含有治疗有效量的 1 和 2 与药物上可接受的载体。本发明在另一个方面中涉及上述药物组合物，它们除含有治疗有效量的 1 和 2 外不含任意药物上可接受的载体。本发明还涉及治疗有效量的 1 的盐在制备用于治疗呼吸道炎性或阻塞性疾病的含有β模拟物 2 的药物组合物中的用途。本发明优选涉及上述制备用于治疗哮喘或 COPD 的药物组合物的用途。

在本发明范围内，可以同时或依次给药化合物 1 和 2，而本发明优选同时给药化合物 1 和 2。

本发明进一步涉及治疗有效量的盐 1 和β模拟物 2 在治疗炎性或阻塞性呼吸疾病，特别是哮喘或 COPD 中的用途。

可以在本发明活性物质联用药物(combination)中使用的活性物质 1 和 2 的比例是可变的。活性物质 1 和 2 能够以其溶剂合物或水合物形式存在。根据化合物 1 和 2 的选择，可以在本发明范围内使用的重量比基于不同盐形式的不同分子量而改变。本发明的联用药物可以含有 1 和 2'，其重量比一般在 1:5 - 500:1，优选 1:10 - 400:1。

下列具体的重量比基于本发明特别优选的化合物 1 的溴化物和β模拟物沙美特罗和福莫特罗的游离碱 2'。

本发明的联用药物可以含有 1 和为福莫特罗的 2'，其重量比在 1:10 - 300:1，优选 1:5 - 200:1，优选 1:3 - 150:1，更优选 1:2 - 100:1。例如，本发

明优选的1与2的联用药物可以含有如下重量比的溴化物1与福莫特罗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, 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；但本发明的范围并不限于此。

一般给药含有本发明1与2联用药物的本发明药物组合物，使得溴化物1和福莫特罗2'共同的存在剂量为每个单剂量 5－5000μg，优选 10－2000μg，更优选 15－1000μg，更好的情况仍然是 20－800μg。

例如，本发明1与2的联用药物含有一定量的通式1的溴化物与福莫特罗2'，使得每个单剂量的总剂量约为 10μg, 15μg, 20μg, 25μg, 30μg, 35μg, 45μg, 50μg, 55μg, 60μg, 65μg, 70μg, 75μg, 80μg, 85μg, 90μg, 95μg, 100μg, 105μg, 110μg, 115μg, 120μg, 125μg, 130μg, 135μg, 140μg, 145μg, 150μg, 155μg, 160μg, 165μg, 170μg, 175μg, 180μg, 185μg, 190μg, 195μg, 200μg, 205μg, 210μg, 215μg, 220μg, 225μg, 230μg, 235μg, 240μg, 245μg, 250μg, 255μg, 260μg, 265μg, 270μg, 275μg, 280μg, 285μg, 290μg, 295μg, 300μg, 305μg, 310μg, 315μg, 320μg, 325μg, 330μg, 335μg, 340μg, 345μg, 350μg, 355μg, 360μg, 365μg, 370μg, 375μg, 380μg, 385μg, 390μg, 395μg, 400μg, 405μg, 410μg, 415μg, 420μg, 425μg, 430μg, 435μg, 440μg, 445μg, 450μg, 455μg, 460μg, 465μg, 470μg, 475μg, 480μg, 485μg, 490μg, 495μg, 500μg, 505μg, 510μg, 515μg, 520μg, 525μg, 530μg, 535μg, 540μg, 545μg, 550μg, 555μg, 560μg, 565μg, 570μg, 575μg, 580μg, 585μg, 590μg, 595μg, 600μg, 605μg, 610μg, 615μg, 620μg, 625μg, 630μg, 635μg, 640μg, 645μg, 650μg, 655μg, 660μg, 665μg, 670μg, 675μg, 680μg, 685μg, 690μg, 695μg, 700μg, 705μg, 710μg, 715μg, 720μg, 725μg, 730μg, 735μg, 740μg, 745μg, 750μg, 755μg, 760μg, 765μg, 770μg, 775μg, 780μg, 785μg, 790μg, 795μg, 800μg, 805μg, 810μg, 815μg, 820μg, 825μg, 830μg, 835μg, 840μg, 845μg, 850μg, 855μg, 860μg, 865μg, 870μg, 875μg, 880μg, 885μg, 890μg, 895μg, 900μg,

905μg, 910μg, 915μg, 920μg, 925μg, 930μg, 935μg, 940μg, 945μg, 950μg, 955μg, 960μg, 965μg, 970μg, 975μg, 980μg, 985μg, 990μg, 995μg, 1000μg, 1005μg, 1010μg, 1015μg, 1020μg, 1025μg, 1030μg, 1035μg, 1040μg, 1045μg, 1050μg, 1055μg, 1060μg, 1065μg, 1070μg, 1075μg, 1080μg, 1085μg, 1090μg, 1095μg, 1100μg 或类似剂量。本领域技术人员明白并不将上述建议的每个单剂量中的剂量视为限定到实际描述的数值。正如本领域技术人员显而易见的，还包括约± 2.5 μg 的浮动，特别是小数范围。在这些剂量范围中，活性物质 1 与 2'可以以上述给出的重量比存在。

例如，用作盐 1 的溴化物与表示富马酸福莫特罗的 2 的联用药物用作优选的 1 与 2 的联用药物，本发明的药物组合物例如可以每个单剂量含有如下用量：20μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 20μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 20μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 20μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 20μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 20μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 40μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 40μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 40μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 40μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 40μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 40μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 60μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 60μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 60μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 60μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 60μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 60μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 100μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 100μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 100μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 100μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 100μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 100μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 200μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 200μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 200μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 200μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 200μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 200μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 300μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 300μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 300μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 300μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 300μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 300μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 400μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 400μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 400μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 400μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 400μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 400μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 500μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 500μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 500μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 500μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 500μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 500μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 600μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 600μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 600μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 600μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 600μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 600μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 700μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 700μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 700μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 700μg 的 1 和 17.2μg 的 2, 700μg 的 1 和 22.9μg 的 2, 700μg 的 1 和 28.5μg 的 2, 800μg 的 1 和 2.9μg 的 2, 800μg 的 1 和 5.7μg 的 2, 800μg 的 1 和 11.5μg 的 2, 800μg

的1和17.2μg的2, 800μg的1和22.9μg的2, 800μg的1和28.5μg的2, 900μg的1和2.9μg的2, 900μg的1和5.7μg的2, 900μg的1和11.5μg的2, 900μg的1和17.2μg的2, 900μg的1和22.9μg的2, 900μg的1和28.5μg的2, 1000μg的1和2.9μg的2, 1000μg的1和5.7μg的2, 1000μg的1和11.5μg的2, 1000μg的1和17.2μg的2, 1000μg的1和22.9μg的2, 1000μg的1和28.5μg的2; 但本发明的范围并不限于此。

例如,本发明的活性物质联用药物可以含有溴化物1和为沙美特罗的2',其重量比为1:30－400:1，优选1:25－200:1，优选1:20－100:1，更优选1:15－50:1。

例如，并非将本发明的范围限定到上述情况，本发明优选的1与2联用药物可以含有如下重量比的通式1的溴化物与沙美特罗2': 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; 但并本发明的范围并不限于此。

通常给药含有1与2联用药物的本发明药物组合物，使得通式1的溴化物和沙美特罗2'共同的存在剂量为每个单剂量5－5000μg，优选10－2000μg，更优选15－1000μg，甚至更优选20－800μg。

例如，本发明1与2的联用药物含有一定量的通式1的溴化物和沙美特罗2'，使得每个单剂量中的总剂量约为15μg, 20μg, 25μg, 30μg, 35μg, 45μg, 50μg, 55μg, 60μg, 65μg, 70μg, 75μg, 80μg, 85μg, 90μg, 95μg, 100μg, 105μg, 110μg, 115μg, 120μg, 125μg, 130μg, 135μg, 140μg, 145μg, 150μg, 155μg, 160μg, 165μg, 170μg, 175μg, 180μg, 185μg, 190μg, 195μg, 200μg, 205μg, 210μg, 215μg, 220μg, 225μg, 230μg, 235μg, 240μg, 245μg, 250μg, 255μg, 260μg, 265μg, 270μg, 275μg, 280μg, 285μg, 290μg, 295μg, 300μg, 305μg, 310μg, 315μg, 320μg, 325μg, 330μg, 335μg, 340μg, 345μg, 350μg, 355μg, 360μg, 365μg, 370μg, 375μg, 380μg, 385μg, 390μg, 395μg, 400μg, 405μg, 410μg, 415μg, 420μg, 425μg, 430μg, 435μg, 440μg, 445μg, 450μg, 455μg, 460μg, 465μg, 470μg, 475μg, 480μg, 485μg, 490μg, 495μg, 500μg, 505μg, 510μg, 515μg, 520μg, 525μg, 530μg, 535μg, 540μg, 545μg, 550μg, 555μg, 560μg, 565μg, 570μg, 575μg, 580μg, 585μg, 590μg, 595μg, 600μg, 605μg,

610μg, 615μg, 620μg, 625μg, 630μg, 635μg, 640μg, 645μg, 650μg, 655μg, 660μg, 665μg, 670μg, 675μg, 680μg, 685μg, 690μg, 695μg, 700μg, 605μg, 610μg, 615μg, 620μg, 625μg, 630μg, 635μg, 640μg, 645μg, 650μg, 655μg, 660μg, 665μg, 670μg, 675μg, 680μg, 685μg, 690μg, 695μg, 700μg, 705μg, 710μg, 715μg, 720μg, 725μg, 730μg, 735μg, 740μg, 745μg, 750μg, 755μg, 760μg, 765μg, 770μg, 775μg, 780μg, 785μg, 790μg, 795μg, 800μg, 805μg, 810μg, 815μg, 820μg, 825μg, 830μg, 835μg, 840μg, 845μg, 850μg, 855μg, 860μg, 865μg, 870μg, 875μg, 880μg, 885μg, 890μg, 895μg, 900μg, 905μg, 910μg, 915μg, 920μg, 925μg, 930μg, 935μg, 940μg, 945μg, 950μg, 955μg, 960μg, 965μg, 970μg, 975μg, 980μg, 985μg, 990μg, 995μg, 1000μg, 1005μg, 1010μg, 1015μg, 1020μg, 1025μg, 1030μg, 1035μg, 1040μg, 1045μg, 1050μg, 1055μg, 1060μg, 1065μg, 1070μg, 1075μg, 1080μg, 1085μg, 1090μg, 1095μg, 1100μg, 1105μg, 1110μg, 1115μg, 1120μg, 1125μg, 1130μg, 1135μg, 1140μg, 1145μg, 1150μg, 1155μg, 1160μg, 1165μg, 1170μg, 1175μg, 1180μg, 1185μg, 1190μg, 1195μg, 1200μg, 1205μg, 1210μg, 1215μg, 1220μg, 1225μg, 1230μg, 1235μg, 1240μg, 1245μg, 1250μg, 1255μg, 1260μg, 1265μg, 1270μg, 1275μg, 1280μg, 1285μg, 1290μg, 1295μg, 1300μg, 1305μg, 1310μg, 1315μg, 1320μg, 1325μg, 1330μg, 1335μg, 1340μg, 1345μg, 1350μg, 1355μg, 1360μg, 1365μg, 1370μg, 1375μg, 1380μg, 1385μg, 1390μg, 1395μg, 1400μg 或类似剂量。本领域技术人员明白并不将上述建议的每个单剂量中的剂量视为限定到实际描述的数值。正如本领域技术人员显而易见的，还包括约± 2.5 μg 的浮动，特别是小数范围。在这些剂量范围中，活性物质 **1** 与 **2'** 可以以上述给出的重量比存在。

例如，用作盐 **1** 的溴化物与表示昔萘酸沙美特罗的 **2** 的联用药物用作优选的 **1** 与 **2** 的联用药物，本发明的药物组合物例如可以每个单剂量含有如下用量: 20μg 的 **1** 和 18.2μg 的 **2**, 20μg 的 **1** 和 36.3μg 的 **2**, 20μg 的 **1** 和 72.6μg 的 **2**, 20μg 的 **1** 和 108.9μg 的 **2**, 20μg 的 **1** 和 145.2μg 的 **2**, 20μg 的 **1** 和 290.4μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 18.2μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 36.3μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 72.6μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 108.9μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 145.2μg 的 **2**, 40μg 的 **1** 和 290.4μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 18.2μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 36.3μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 72.6μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 108.9μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 145.2μg 的 **2**, 60μg 的 **1** 和 290.4μg

的2, 100μg的1和18.2μg的2, 100μg的1和36.3μg的2, 100μg的1和72.6μg的2, 100μg的1和108.9μg的2, 100μg的1和145.2μg的2, 100μg的1和290.4μg的2, 200μg的1和18.2μg的2, 200μg的1和36.3μg的2, 200μg的1和72.6μg的2, 200μg的1和108.9μg的2, 200μg的1和145.2μg的2, 200μg的1和290.4μg的2, 300μg的1和18.2μg的2, 300μg的1和36.3μg的2, 300μg的1和72.6μg的2, 300μg的1和108.9μg的2, 300μg的1和145.2μg的2, 300μg的1和290.4μg的2, 400μg的1和18.2μg的2, 400μg的1和36.3μg的2, 400μg的1和72.6μg的2, 400μg的1和108.9μg的2, 400μg的1和145.2μg的2, 400μg的1和290.4μg的2, 500μg的1和18.2μg的2, 500μg的1和36.3μg的2, 500μg的1和72.6μg的2, 500μg的1和108.9μg的2, 500μg的1和145.2μg的2, 500μg的1和290.4μg的2, 600μg的1和18.2μg的2, 600μg的1和36.3μg的2, 600μg的1和72.6μg的2, 600μg的1和108.9μg的2, 600μg的1和145.2μg的2, 600μg的1和290.4μg的2, 700μg的1和18.2μg的2, 700μg的1和36.3μg的2, 700μg的1和72.6μg的2, 700μg的1和108.9μg的2, 700μg的1和145.2μg的2, 700μg的1和290.4μg的2, 800μg的1和18.2μg的2, 800μg的1和36.3μg的2, 800μg的1和72.6μg的2, 800μg的1和108.9μg的2, 800μg的1和145.2μg的2, 800μg的1和290.4μg的2, 900μg的1和18.2μg的2, 900μg的1和36.3μg的2, 900μg的1和72.6μg的2, 900μg的1和108.9μg的2, 900μg的1和145.2μg的2, 900μg的1和290.4μg的2, 1000μg的1和18.2μg的2, 1000μg的1和36.3μg的2, 1000μg的1和72.6μg的2, 1000μg的1和108.9μg的2, 1000μg的1和145.2μg的2, 1000μg的1和290.4μg的2; 但本发明的范围并不限于此。

将适用于本发明联用药物的上述可能剂量的实例理解为指的是每一单次给药的剂量。然而，并不将这些实例理解为排除多次给药本发明的联用药物的可能性。根据医疗需求，患者可以接受多次吸入给药，例如患者可以在每一治疗天的早晨接受例如两次或三次本发明的联用用药物(例如使用干粉吸入设备、MDI 等喷两次或三次)。当仅将上述剂量实例理解为每一单次给药(即每次喷雾)的实例时，本发明联用药物的多次给药可以产生上述实例的多次剂量。本发明的联用药物例如可以每天给药一次，或随抗胆碱能药作用期限的不同，可以每天使用 2 次，或每 2 天给药 1 次，或每 2 或 3 天给药 1 次。

此外，强调仅将上述剂量实例理解为经计量剂量的实例。换句话说，并不将上述剂量实例理解为实际达到肺的本发明联用药物的有效剂量。递送至肺的剂量一般低于经计量的给药的活性组分的剂量，这对本领域技术人员而言显而易见。

优选通过吸入给药本发明1和2的活性物质的联用药物。为了这一目的，组分1和2必须以适合于吸入的形式获得。本发明的吸入制剂包括可吸入的粉末、含抛射剂的经计量剂量的气雾剂或不含抛射剂的可吸入溶液。含有活性物质1和2的联用药物的本发明可吸入粉末可以由单独的活性物质或活性物质与生理上可接受的赋形剂的混合物组成。在本发明范围内，术语载体可以任选用术语赋形剂替代。在本发明范围内，术语不含抛射剂的可吸入溶液还包括备用的浓缩物或无菌可吸入溶液。本发明的制剂可以含有在一种制剂中或在两种单独的制剂中的活性物质1和2的联用药物。在本说明书的如下部分中更详细地描述可以在本发明范围内使用的这些制剂。

A) 本发明含有活性物质1和2的联用药物(combination)的可吸入粉末:

本发明的可吸入粉末可以含有单独的1和2或与合适的生理上可接受的赋形剂的混合物。如果活性物质1和2存在于与生理上可接受的赋形剂的混合物中，下列生理上可接受的赋形剂可以用于制备本发明这些可吸入粉末:单糖类(例如葡萄糖或阿拉伯糖)；二糖类(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖)；寡-和多糖类(例如右旋糖酐)；多元醇类(例如山梨醇、甘露糖醇、木糖醇)；环糊精(例如α-环糊精、β-环糊精、χ-环糊精、甲基-β-环糊精、羟丙基-β-环糊精)；盐(例如氯化钠、碳酸钙)或这些赋形剂彼此的混合物。优选使用单-或二糖类，同时优选使用乳糖、海藻糖或葡萄糖，特别是，但不限于其水合物形式。

在本发明可吸入粉末的范围内，赋形剂具有直到250μm的最大平均颗粒大小，优选10－150μm，最优选15－80μm。有时看起来适合于向上述赋形剂中添加具有1－9μm平均颗粒大小的更细赋形剂部分。这些更细的赋形剂也选自上文所列的可能的赋形剂。最后，为了制备本发明的可吸入粉末，向赋形剂混合物中加入微粉化活性物质1和2，优选它们具有的平均颗粒大小为0.5－10μm，更优选1－6μm。通过研磨和微粉化和通过最终将组分彼此混合制备本发明可吸入粉末的方法是从现有技术中已知的。可以制备本发

明的可吸入粉末并以含有 1 和 2 的单一粉末混合物形式或以仅含有 1 或 2 的单独可吸入粉末的形式给药它们。

可以使用现有技术中已知的吸入器给药本发明的可吸入粉末。例如，可以借助于如 US 4570630A 中所述的测定室从储备料中递送单剂量的吸入器或通过如DE 36 25 685 A中所述的其它方式给药含有一种或多种生理上可接受的赋形剂与 1 和 2 的本发明可吸入粉末。例如，可以使用称作 Turbuhaler® 的吸入器或使用例如 EP 237507 A 中所披露的吸入器给药含有 1 和 2 与任选生理上可接受赋形剂的本发明可吸入粉末。优选将含有生理上可接受赋形剂与 1 和 2 的本发明可吸入粉末填充入用于例如 WO 94/28958 中所述吸入器的囊(以便制备所谓的吸入器(inhalettes))。

在 inhalettes 中使用本发明联用药物的特别优选的吸入器如附图 1 中所示。用于从囊中吸入粉末化药物组合物的该吸入器(Handyhaler)的特征在于：含有两个窗口 2 的外壳 1；存在空气入口和安装了通过屏罩 4 固定的屏 5 的覆盖物 3；与覆盖物 3 连接的吸入室 6，在覆盖物 3 上有安装了两个尖锐的栓 7 且可与弹簧 8 反向移动的按钮 9；和通过轴 10 与外壳 1、覆盖物 3 和囊盖 11 连接的接口管 12 以便能够轻按开放或关闭；以及用于调节流阻的气孔 13。

如果将本发明的可吸入粉末填充入囊(吸入器)以用于上述优选的应用，那么填充入每个囊的量应为每个囊 1－30mg。按照本发明，这些囊共同或单独含有上文对每一单剂量所述的 1 或 2 或 2'的剂量。

B) 抛射剂气体驱动的含有活性物质 1 和 2 联用药物的吸入气雾剂：

本发明含有抛射剂气体的吸入气雾剂可以含有溶于抛射剂气体或分散形式的物质 1 和 2。1 和 2 可以存在于单独的制剂中或单一制剂中，其中 1 和 2 均溶解、均分散或仅一种成分溶解，而另一种物质分散。可以用于制备本发明吸入气雾剂的抛射剂气体在现有技术中已知。合适的抛射剂气体选自：烃类 ，诸如正-丙烷、正-丁烷或异丁烷；和卤代烃类，诸如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物。上述抛射剂气体可以单独使用或以其混合物的形式使用。特别优选的抛射剂气体为选自 TG11、TG12、TG134a(1,1,1,2-四氟乙烷)和 TG227(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)及其混合物的卤代烷衍生物，其中优选的抛射剂气体为 TG134a、TG227 及其混合物。

本发明抛射剂驱动的吸入气雾剂还可以含有其他组分，诸如共溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂和 pH 调节剂。所有这些组分均为本领域中公知的。

本发明含有抛射剂气体的吸入气雾剂可以含有高达 5 wt%的活性物质 **1** 和/或 **2**。例如，本发明的气雾剂含有 0.002－5 wt%，0.01－3 wt%，0.015－2 wt%，0.1－2 wt%，0.5－2 wt%或 0.5－1 wt%的活性物质 **1** 和/或 **2**。

如果活性物质 **1** 和/或 **2** 以分散形式存在，那么活性物质的颗粒优选具有的平均颗粒大小直到 10μm，优选 0.1－6μm，更优选 1－5μm。

可以使用本领域中公知的吸入器给药上述本发明抛射剂驱动的气雾剂 (MDIs＝ 经计量剂量的吸入器)。

因此，本发明在另一个方面中涉及如上文所述合并了一种或多种适合于给药这些气雾剂的吸入器的抛射剂驱动的气雾剂形式的药物组合物。此外，本发明涉及吸入器，其特征在于它们含有本发明上述含抛射剂气体的气雾剂。本发明还涉及安装了可以用于合适的吸入器的合适阀门且含有本发明含上述抛射剂气体之一的吸入气雾剂的药筒。合适的药筒和用含有本发明抛射剂气体的可吸入气雾剂填充填充这些药筒的方法在现有技术中已知。

C) 本发明含有活性物质 1 和 2 的联用药物的不含抛射剂的可吸入溶液或混悬液:

本发明不含抛射剂的可吸入溶液和混悬液含有例如水或醇，优选乙醇溶剂，任选混合有含水溶剂的乙醇溶剂。如果使用含水/乙醇溶剂混合物，那么对乙醇与水的相对比例并没有限制，但优选达 70%体积，更优高达 60%体积的乙醇。剩余的体积由水构成。使用合适的酸将分别或共同含有 **1** 和 **2** 的溶液或混悬液调节至 pH 为 2－7，优选 2－5。可以使用选自无机酸或有机酸的酸调节 pH。特别合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和/或磷酸。特别合适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。优选的无机酸为盐酸和硫酸。还能够使用已经与所述活性物质之一形成酸加成盐的酸。在有机酸中，优选抗坏血酸、富马酸和柠檬酸。如果需要，特别就除酸化特性外还具有其它特性的酸的情况而言，诸如柠檬酸或抗坏血酸，可以将上述酸的混合物用作矫味剂、抗氧化剂或络合剂。本发明特别优选使用盐酸调节 pH。

按照本发明，添加乙底酸(EDTA)或其已知盐之一乙底酸钠作为稳定剂或络合剂在本发明制剂中并无必要。其它实施方案可以含有这种化合物或这些化合物。在优选的实施方案中，基于乙底酸钠的含量低于 100mg/100ml，优选低于 50mg/100 ml，更优选低于 20mg/100 ml。一般来说，优选乙底酸钠含量为 0－10mg/100ml 的可吸入溶液。

可以将共溶剂和/或其它赋形剂加入到本发明不含抛射剂的可吸入溶液中。优选的共溶剂为那些含有羟基或其它极性基团的溶剂，例如醇类-特别是异丙醇；二醇类—特别是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油、聚氧乙烯醇类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。在本文上下文中的术语赋形剂和添加剂表示任意药理上可接受的物质，其不是活性物质，但可以与活性物质一起配制，或术语赋形剂和添加剂表示为改善活性物质制剂的定性性质的在药理上合适的溶剂中的物质。优选这些物质不具有药理作用或与所需疗法没有明显的或至少无不需要的药理作用的相关性。所述的赋形剂和添加剂包括：例如，表面活性剂，诸如大豆卵磷脂、油酸、脱水山梨醇酯类，诸如聚山梨醇酯类、聚乙烯吡咯烷酮；其它稳定剂；络合剂；抗氧化剂；和/或保证或延长药物制剂成品贮存期限的防腐剂；矫味剂；维生素和/或本领域中公知的其它添加剂。所述的添加剂还包括药理上可接受的盐，诸如氯化钠作为等渗剂。例如，优选的赋形剂包括：抗氧化剂，诸如抗坏血酸，条件是它不用于调节 pH；维生素 A、维生素 E、生育酚以及在人体内存在的类似维生素和前维生素。

防腐剂可以用于防止制剂受到病原体的污染。合适的防腐剂为那些本领域中公知的防腐剂，特别是现有技术中已知浓度的十六烷基吡啶鎓氯化物、苯扎氯铵或苯甲酸或苯甲酸盐，诸如苯甲酸钠。上述防腐剂优选的存在浓度高达 50mg/100ml，更优选 5－20mg/100ml。

优选的制剂除含有溶剂水和活性物质 **1** 和 **2** 的联用药物外，还仅含有苯扎氯铵和乙底酸钠。在另一个优选的实施方案中，不含乙底酸钠。

使用能够在几秒钟内喷雾少量治疗剂量的液体制剂类型的吸入器给药本发明不含抛射剂的可吸入溶液以便产生适合于治疗吸入的气雾剂。在本发明范围内，优选的吸入器为这类吸入器，其中可以在优选一次喷射作用喷雾低于 100μL，优选低于 50μL，更优选 20－30μL 活性物质溶液的量以便形成具有低于 20μm，优选低于 10μm 平均颗粒大小的气雾剂，按照这类方式，

气雾剂的可吸入部分相当于治疗有效量。

这类用于不含抛射剂的经计量量的液体吸入用药物组合物递送的设备例如描述在国际专利申请 WO 91/14468 和在 WO 97/12687 中(特别参照附图 6a 和 6b)。本文所述的喷雾器(设备)的名称为 Respimat®。这种喷雾器(Respimat®)可以有利地用于制备本发明含有活性物质**1**和**2**的联用药物的可吸入气雾剂。因其圆柱形和低于 9－15 cm 长和 2－4 cm 宽的便利大小，这种喷雾器可以由患者经常携带。这种喷雾器使用高压通过小喷嘴喷射确定体积的药物制剂以便产生可吸入气雾剂。

优选的喷雾器主要由上壳部分、泵罩、喷嘴、锁定机构、弹簧罩、弹簧和储存容器组成，其特征在于:

- 固定在上壳部分中且在一端包括具有喷嘴或喷嘴构造的喷嘴体的泵罩;

- 带有阀体的空心柱塞;

- 动力输出法兰(power takeoff flange)，其中固定有空心柱塞且位于上壳部分中;

- 位于上壳部分中的锁定机构;

- 其中含有弹簧的弹簧罩，它通过旋转轴承以可旋转的方式被安装在上壳部分上;

- 沿轴向安装在弹簧罩上的下壳部分。

带有阀体的空心柱塞相当于 WO 97/12687 中披露的设备。它部分投入到泵罩的圆筒中且在圆筒内可沿轴的方向移动。特别参照附图 1－4，尤其是附图 3 和该说明书的相关部分。在弹簧被驱动时，带有阀体的空心柱塞在其高压端将 5－60 Mpa (约 50－600 巴)，优选 10－60 Mpa(约 100－600 巴)的压力施加在流体，即测定量的活性物质溶液上。优选每次喷射 10－50 微升体积，而特别优选 10－20 微升体积，且最特别优选 15 微升体积。

优选将阀体安装在面向阀体的空心柱塞的端上。

喷嘴体上的喷嘴优选为微结构化的，即通过显微技术制备的。微结构化的喷嘴体例如披露在 WO 94/07607 中;本文对该参考文献的说明书内容进行参考，特别是其中的附图 1 和相关描述。

喷嘴体例如由彼此固定连接的两片玻璃和/或硅组成，其中至少一片带有一个或多个微结构化的通道，这些通道将喷嘴入口端与喷嘴出口端连接。在

喷嘴的出口端上有至少一个圆形或非圆形的开口，它有 2－10 微米深和 5－15 微米宽，该深度优选为 4.5－6.5 我们，而长度优选为 7－9 微米。就多个喷嘴开口，优选两个的情况而言，喷嘴体上的喷嘴的喷射方向可以彼此平行延伸或可以在喷嘴开口方向上彼此相对倾斜。在出口端上带有至少两个喷嘴开口的喷嘴体中，喷射方向可以彼此为 20－160°的角度，优选 60－150°，最优选 80－100°。喷嘴开口优选排列以 10－200 微米的间距，更优选 10－100 微米的间距，最优选 30－70 微米间距排列。最优选 50 微米间距。喷射的方向由此会聚于喷嘴开口附近。

液体药物制剂以可达 600 巴，优选 200－300 巴的进入压力撞击喷嘴体且通过喷嘴开口雾化入可吸入气雾剂。优选气雾剂的颗粒或液滴大小可达 20 微米，优选 3－10 微米。

锁定机构含有弹簧，优选圆柱状螺旋状压缩弹簧作为机械能的储存。弹簧作为启动部件起动力输出法兰的作用，其运动根据锁定部件的位置决定。动力输出法兰的输送由上和下止动设备的精确限制。弹簧优选因外转矩而通过动力增加齿轮，例如螺旋推力齿轮偏动(bias)，所述的外转矩是上壳部分与下壳部分中的弹簧罩反向旋转时产生的。在这种情况中，上壳部分和下动力输出法兰具有单一或多 V 字型齿轮。

带有啮合锁定表面的锁定部件在围绕动力输出法兰的环内排列。例如，它由本身为放射状弹性可变形的塑料或金属环组成。该环在与喷雾器轴成直角排列在平面上。在弹簧倾斜后，锁定部件的锁定表面移动入动力输出法兰的路径并防止弹簧松弛。通过按钮启动锁定部件。启动按钮与锁定部件连接或偶联。为了启动锁定机构，启动按钮平行移动至环状平面，优选进入喷雾器；这使得可变形环在环状平面上变形。锁定机构构造的详细内容在 WO 97/20590 中给出。

在弹簧罩上向轴的方向推动下壳部分并覆盖支架、锭子传动器和流体储存容器。当启动喷雾器时，上壳部分相对于下壳部分旋转，下壳部分使弹簧罩与之啮合。弹簧由此被压缩并通过螺旋推力齿轮偏动且锁定机构自动啮合。旋转角度优选为 360°，例如 180°的整数部分。同时，当弹簧偏动时，上壳部分中的动力输出法兰向前移动指定的距离，在泵罩内圆筒内部的空心柱塞被抽出，其结果是一定的流体被吸出储存容器并进入喷嘴前面的高压室。

如果需要，可以将含有可雾化的流体的多个可交换储存容器逐一推入喷

雾器并依次使用。储存容器含有本发明的含水气雾剂。通过在启动按钮上轻轻按压启动雾化过程。结果，锁定机构开启动力输出部件的路径。偏动的弹簧将柱塞推入泵罩的圆筒。流体以雾化形式离开喷雾器的喷嘴。

结构的详细内容披露在 PCT 申请 97/12683 和 WO 97/20590 中，对这些文献进行参考。喷雾器(喷洒器)的部件由适合于其目的的材料制造。喷雾器的罩和(如果其操作允许)其它部件也优选由塑料制成，例如通过注射成型。为了医疗目的，使用生理上安全的物质。

WO 97/12687 的附图 6a/b 表示可以有利地用于吸入本发明的含水气雾剂的喷雾器(Respimat®)。WO 97/12687 的附图 6a 表示通过带有偏动的弹簧的喷雾器的纵截面，而 WO 97/12687 的附图 6b 表示通过带有松弛的弹簧的喷雾器的纵截面。

上壳部分(51)在安装了用于喷雾器喷嘴的盒(53)的端上含有泵罩(52)。在盒中为喷嘴体(54)和过滤器(55)。固定在锁定机构的动力输出法兰的空心柱塞(57)部分投入泵罩的圆筒。在其端上空心柱塞携带阀体(58)。空心柱塞通过密封物(59)密封。在上壳部分内部为止动设备(60)，弹簧松弛时，动力输出法兰在其上止动。在动力输出法兰上为止动设备(61)，弹簧松弛时，动力输出法兰在其上止动。在弹簧偏动后，锁定部件(62)在上壳部分内的止动设备(61)与支持物(63)之间移动。启动扭(64)与锁定部件连接。上壳部分在接口管(65)中终止并通过可以位于其上的防护罩(66)密封。带有压缩弹簧(68)的弹簧罩(67)通过快速压紧手柄(69)和旋转轴承以可旋转方式被安装在上壳部分上。在弹簧罩上推压下壳部分(70)。在弹簧罩内部为用于雾化流体(72)的可交换的储存容器(71)。用塞(73)密封储存容器，空心柱塞通过塞投入储存容器且在其末端浸入流体(供应活性物质溶液)。将机械计数器的锭子(74)安装在弹簧罩的套上。在面对上壳部分的锭子的末端上是传动小齿轮(75)。滑触头(76)位于锭子上。

上述喷雾器适合于喷雾本发明的气雾剂以产生适合于吸入的气雾剂。如果使用上述方法喷雾本发明的制剂(Respimat®)，那么递送的量应相当于所有吸入器操作(喷雾启动)中至少 97%，优选至少 98%中具有不超过该量的 25%，优选 20%的耐受性的确定量。优选递送 5 - 30 mg 的制剂，更优选 5 - 20 mg 的制剂作为每次启动时确定的质量。

然而，还可以通过非上述的吸入器喷雾本发明的制剂，例如射流吸入器

或其它固定喷雾器。

因此，本发明在另一个方面中涉及如上所述不含抛射剂的可吸入溶液或混悬液形式且结合适合于给药这些制剂的设备的药物制剂，优选结合了Respimat®的药物制剂。本发明优选涉及不含抛射剂的可吸入溶液或混悬液，其特征在于本发明活性物质 **1** 和 **2** 联用药物并带有称作 Respimat®的设备。此外，本发明涉及上述吸入用设备，优选 Respimat®，其特征在于它们含有上文所述的不含抛射剂的本发明可吸入溶液或混悬液。

本发明优选在单一制剂中含有活性物质 **1** 和 **2** 的可吸入溶液。术语"单一制剂"还包括在两-室药筒中含有两种组分 **1** 和 **2** 的制剂，例如 WO 00/23037 中所披露的。将该公开文献的全部内容引入本文作为参考。

本发明不含品抛射剂的可吸入溶液或混悬液可以采取备用的浓缩物或无菌可吸入溶液或混悬液的形式以及上述为在 Respimat®中使用设计的溶液或混悬液。备用制剂可以由所述的浓缩物，例如通过添加等渗盐水溶液制备。可以使用能量操作的独立式或便携式喷雾器给药备用的无菌制剂，所述的能量操作的独立式或便携式喷雾器根据 Venturi 原理或其它原理通过超声或压缩空气产生可吸入气雾剂。

因此，本发明在另一个方面中涉及如上文所述不含抛射剂的可吸入溶液或混悬液形式的药物制剂，这些药物制剂采取备用的浓缩物或无菌制剂形式，它们结合适合于给药这些制剂的设备，其特征在于该设备为能量操作的独立式或便携式喷雾器，它们根据 Venturi 原理或其它方法通过超声或压缩空气产生可吸入气雾剂。

下列实施例用于更具体地解释本发明，但不将本发明的范围限定到下列作为实施例的实施方案。

制剂实施例

可以按照本领域中公知的类似方法获得的下列制剂实施例用于更完整地解释本发明，但并不将其限定到这些实施例的内容。在下列实施例中，将通式 **1** (即通式 **1-en**)溴化物的优选对映体的纯对映体形式用作活性组分。

可吸入粉末:

1)

组分	μg/囊
1-en (溴化物)	150
富马酸福莫特罗二水合物	50
乳糖	12300
总计	12500

2)

组分	μg/囊
1-en (溴化物)	150
昔萘酸沙美特罗	50
乳糖	12300
总计	12500

3)

组分	μg/囊
1-en (溴化物)	150
昔萘酸沙美特罗	150
乳糖	12200
总计	12500

4)

组分	μg/囊
1-en (溴化物)	200
富马酸福莫特罗二水合物	50
乳糖	24750
总计	25000

B) 含抛射剂的可吸入气雾剂:

1. 混悬型气雾剂:

组分	重量%
1-en (溴化物)	0.050
昔萘酸沙美特罗	0.066
大豆卵磷脂	0.2
TG 134a : TG 227 = 2:3	加至 100

2. 混悬型气雾剂:

组分	重量%
1-en (溴化物)	0.080
昔萘酸沙美特罗	0.033
无水乙醇	0.5
肉豆蔻酸异丙酯	0.1
TG 227	加至 100

3. 混悬型气雾剂:

组分	重量%
1-en (溴化物)	0.050
富马酸福莫特罗二水合物	0.035
大豆卵磷脂	0.2
TG 134a : TG 227 = 2:3	加至 100

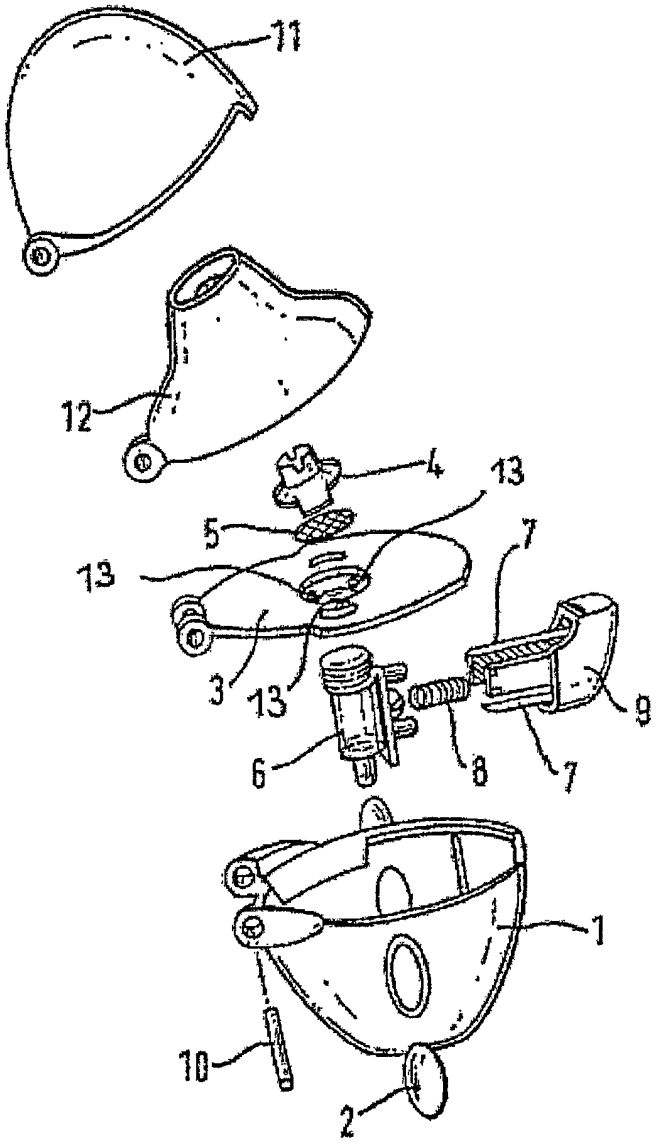


图 1