



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103269694 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 28

(21) 申请号 201180059735. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 07. 25

A61K 31/167 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/46 (2006. 01)

2847/MUM/2010 2010. 10. 12 IN

A61K 31/4704 (2006. 01)

69/MUM/2011 2011. 01. 10 IN

A61K 31/573 (2006. 01)

106/MUM/2011 2011. 01. 12 IN

A61K 45/06 (2006. 01)

135/MUM/2011 2011. 01. 14 IN

A61K 9/00 (2006. 01)

143/MUM/2011 2011. 01. 17 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 06. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2011/001115 2011. 07. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02012/049444 EN 2012. 04. 19

(71) 申请人 西普拉有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 吉纳·麦赫特拉

施里尼瓦斯·马杜卡尔·普拉恩达利

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

权利要求书2页 说明书30页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

一种药物组合物, 包含选自茚达特罗和福莫特罗的 β_2 -激动剂联合选自氟替卡松和环索奈德的皮质类固醇, 以及可选地, 一种或多种药用赋形剂。

1. 一种药物组合物, 包含选自茛达特罗和福莫特罗的 β_2 -激动剂联合选自氟替卡松和环索奈德的皮质类固醇, 以及可选地, 一种或多种药用赋形剂。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述 β_2 -激动剂是福莫特罗。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其中所述福莫特罗以 0.5-40mcg 范围内的量存在。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述皮质类固醇是氟替卡松。
5. 根据权利要求 1 或 4 所述的药物组合物, 其中所述氟替卡松以 0.5-800mcg 范围内的量存在。
6. 根据权利要求 1、4 或 5 所述的药物组合物, 其中所述氟替卡松为氟替卡松的酯的形式。
7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述 β_2 -激动剂是茛达特罗。
8. 根据权利要求 1 或 7 所述的药物组合物, 其中茛达特罗的量处于 20-1200mcg 的范围内。
9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述皮质类固醇是环索奈德。
10. 根据权利要求 1 或 9 所述的药物组合物, 其中环索奈德的量处于 20-800mcg 的范围内。
11. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述氟替卡松为氟替卡松糠酸酯的形式。
12. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述茛达特罗为茛达特罗马来酸酯的形式。
13. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 包含茛达特罗和氟替卡松糠酸酯。
14. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 包含福莫特罗和氟替卡松糠酸酯。
15. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 包含茛达特罗和环索奈德。
16. 一种药物组合物, 包含选自茛达特罗和福莫特罗的 β_2 -激动剂联合皮质类固醇和一种或多种抗胆碱能药, 可选地具有一种或多种药用赋形剂。
17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中所述皮质类固醇选自氟替卡松、环索奈德。
18. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中所述抗胆碱能药是噻托铵盐。
19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物, 其中所述噻托铵盐以 2.25-30mcg 范围内的量存在。
20. 根据权利要求 16、17、18 或 19 所述的药物组合物, 其中所述抗胆碱能药是噻托溴铵。
21. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 包含茛达特罗、氟替卡松糠酸酯和噻托铵盐。
22. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中将药物组合物与任何赋形剂一起配制成单一药物组合物。
23. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 配制为吸入组合物。
24. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物, 配制用于在计量剂量吸入器中使用。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的药物组合物,还包含喷射剂。
26. 根据权利要求 23、24 或 25 所述的药物组合物,还包含选自以下的赋形剂:共溶剂、抗氧化剂、表面活性剂、湿胀剂和润滑剂。
27. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物,配制用作干粉吸入制剂。
28. 根据权利要求 27 所述的药物组合物,还包含适合在干粉吸入制剂中使用的至少一种细碎的药用载体。
29. 根据权利要求 26 所述的药物组合物,其中所述载体包括糖类和 / 或糖醇。
30. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物,配制用作吸入溶液 / 悬液。
31. 根据权利要求 30 所述的药物组合物,还包含在药用载体中提供的选自以下的赋形剂:润湿剂、渗透剂、pH 调节剂、缓冲剂和络合剂。
32. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物,每日施用一次。
33. 根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的药物组合物,每日施用两次。
34. 一种用于制造根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物的方法,包括将茛达特罗或福莫特罗与选自氟替卡松或环索奈德的皮质类固醇以及可选的一种或多种药用赋形剂混合。
35. 一种用于制造根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的药物组合物的方法,包括将茛达特罗或福莫特罗与选自氟替卡松或环索奈德的皮质类固醇、和抗胆碱能药噻托铵盐、以及可选的一种或多种药用赋形剂混合。
36. 茛达特罗或福莫特罗联合氟替卡松或环索奈德在制造用于预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的药剂中的应用。
37. 茛达特罗或福莫特罗和选自氟替卡松或环索奈德的皮质类固醇和抗胆碱能药噻托铵盐在制造用于预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的药剂中的应用。
38. 茛达特罗联合氟替卡松或环索奈德在制造用于预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的药剂中的应用。
39. 茛达特罗联合氟替卡松和噻托铵盐在制造用于预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的药剂中的应用。
40. 福莫特罗联合氟替卡松在制造用于预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的药剂中的应用。
41. 根据权利要求 36、37、38、39 或 40 所述的应用,其中所述氟替卡松以氟替卡松糠酸酯的形式提供。
42. 根据权利要求 36、37、38、39、40 或 41 所述的应用,其中所述药剂每日施用一次。
43. 根据权利要求 34 至 42 中任一项所述的应用,其中所述疾病是 COPD 或哮喘。
44. 一种预防或治疗呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的方法,包括向需要其的患者施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 33 中任一项的药物组合物。
45. 根据权利要求 44 所述的方法,其中所述药物组合物每日施用一次。
46. 根据权利要求 44 所述的方法,其中所述药物组合物每日施用两次。
47. 根据权利要求 44、45 或 46 所述的方法,其中所述疾病是 COPD 或哮喘。
48. 一种基本如本文中参考实施例所描述的药物组合物。
49. 一种用于制备基本如本文中参考实施例所描述的药物组合物的方法。

药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于吸入剂的药物组合物。还提供了用于制备所述组合物的方法及其在治疗和 / 或预防呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病中的应用。

背景技术

[0002] 哮喘是造成慢性疾病和死亡的主要原因, 预计全世界有 3 亿患者, 每年有 2, 50, 000 人死于该疾病。在大多数国家中, 各个年龄段的人受这种慢性病的影响。

[0003] 哮喘是与导致喘息、气喘、胸闷和咳嗽反复发作的气道高反应性有关的气道慢性炎性病症。炎性反应的提高是急性哮喘病理生理学的主要部分, 并且常规预防法是重要的。

[0004] 慢性阻塞性肺病 (COPD) 是全世界发病率不断升高的严重呼吸病症。在印度, 估计发病率为约 1236 万。目前, 在英国和美国它是第四主要死亡原因, 并且预测到 2020 年它在全球疾病影响中排第三位。

[0005] 慢性阻塞性肺病 (COPD) 是可预防和可治疗的疾病状况, 其特征为非完全可逆的气流限制。气流阻塞通常是进行性的并且与肺对主要由抽烟所引起的有毒颗粒或气体的异常炎性反应有关。尽管 COPD 影响肺, 但它还产生了显著的全身影响。COPD 与粘液过多分泌、肺气肿、细支气管炎有关。

[0006] 目前, 用于治疗和 / 或预防哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) 的疗法包括使用支气管扩张药如 β_2 - 激动剂、抗胆碱能药和类固醇。

[0007] 更具体地, 由于提供了支气管扩张药的效果并导致气喘症状的减轻, 因此已知使用 β_2 - 激动剂治疗哮喘、COPD 及其它相关病症。 β_2 - 激动剂对于快速缓解可以是短效的, 或者对于哮喘症状的长期预防可以是长效的。

[0008] 在哮喘和 COPD 患者中, 长效 β_2 - 激动剂改善肺功能, 减少症状并保护不受锻炼引起的呼吸困难。长效 β_2 - 激动剂通过导致气道平滑肌延长的松弛来引起支气管扩张。除延长支气管扩张之外, 长效 β_2 - 激动剂 (LABA) 发挥其它作用, 如抑制气道平滑肌细胞增殖和炎症介质释放, 以及非平滑肌作用, 如粘膜纤毛输送的刺激、呼吸粘膜的细胞保护以及中性粒细胞的募集和活化的减弱。

[0009] 长效 β_2 - 激动剂的其它用途降低了药物施用频率。现用的长效 β_2 - 激动剂 (LABA) 包括沙美特罗和福莫特罗。

[0010] 尽管已知 β_2 - 激动剂提供了支气管收缩症状的减轻, 但是作为哮喘另一个部分的炎症需要单独治疗, 如类固醇。大多数吸入性皮质类固醇需要在多个剂量方案中施用。

[0011] 皮质类固醇对参与呼吸病症的病理发生的炎性细胞和炎症介质显示出抑制作用。用皮质类固醇 / 糖皮质激素治疗被认为是当前对持续性哮喘可用的最有效力和效果的治疗方法之一。

[0012] 然而, 尽管使用低至中剂量的吸入性皮质类固醇 (ICS), 已发现相当大比例的用吸入性皮质类固醇 (ICS) 治疗的患者仍有症状。

[0013] 另外, 由于可能的副作用, 已限制了这些皮质类固醇的使用, 特别是在儿童中。在

儿童和青少年中,这些药物可以阻止或减缓生长并可能影响肾上腺功能。在儿童中的另一个可能的问题是这些皮质类固醇可能导致感染,如水痘和麻疹。

[0014] 使用皮质类固醇的其它副作用是它们导致下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的抑制,在儿童中对骨骼生长以及在老年人中对骨密度产生不利影响,导致眼部并发症 (白内障形成和青光眼) 和皮肤萎缩。在老年人中,皮质类固醇可能似乎会增加高血压和骨疾病的风险。特别更可能在老年女性中发生通过使用皮质类固醇的骨相关疾病。

[0015] 因此,在通过使用低至中剂量 ICS 不能充分控制的哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 的治疗中,治疗性选择是提高吸入性皮质类固醇 (ICS) 的剂量或将吸入性皮质类固醇 (ICS) 疗法与支气管扩张药如 β_2 -激动剂和 / 或抗胆碱能药结合。

[0016] 现用的皮质类固醇包括倍氯米松、布地奈德、氟替卡松、莫米松、环索奈德和曲安西龙。

[0017] 抗胆碱能剂还作为支气管扩张药起作用并且是 β 激动剂的潜在替代。然而,抗胆碱能药还可以与 β_2 -激动剂 (LABA) 一起施用以用于哮喘的控制。抗胆碱能药通过与乙酰胆碱竞争交感神经或神经-肌肉连接处的受体部位来起作用。这防止了通过哮喘刺激所引起的反射的传输。

[0018] 由于 β_2 -激动剂的反应性随年龄而降低,因此抗胆碱能药的使用在老年患者中提供了优势。此外,它会在不耐受 β_2 -激动剂使用的患者中有利的使用。

[0019] 此外,抗胆碱能药还可以在患有夜间哮喘、具有并发的固定性气道阻塞的慢性哮喘、内因性哮喘的患者中以及在持续时间较长的哮喘患者中使用。

[0020] 尽管与高剂量的单独的吸入性皮质类固醇相比,在受呼吸病症 (如哮喘) 影响的患者中支气管扩张药与吸入性皮质类固醇的组合疗法改善肺效率,降低了炎性反应并且提供了症状缓解,但是具体的支气管扩张药和吸入性皮质类固醇的选择还可以在固定剂量组合的制剂中起到极其重要的作用。

[0021] 另外,它简化了疗法,降低了成本并且还对呼吸病症提供了控制。将剂量频率降低至最小是简化用于改善患者坚持疗法的哮喘管理中的重要步骤。

[0022] 目前,有几种已批准的长效 β -激动剂 (LABA) 和吸入性皮质类固醇 (ICS) 的组合。这些用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD) 的已批准组合中的一些是沙美特罗 / 氟替卡松丙酸酯 (Advair diskus, advair HFA) 和无水福莫特罗延胡索酸酯 / 布地奈德 (Symbicort)。

[0023] 长效 β -激动剂 (LABA) 与吸入性皮质类固醇 (ICS) 的大多数可用的组合必须每日施用两次。

[0024] 甚至从患者配合性的角度来看,治疗要求患者遵守不同的剂量方案、不同的施用频率等。

[0025] 通过同时简化药物包装、提供有效的药物治疗提醒、改善患者教育和限制所开药物的次数来进行改善顺应性的效果。

[0026] US7008951 公开了用于在炎性或阻塞性气道疾病的治疗中并且以 100 : 1 至 1 : 300 的比值同时、连续或单独施用的包含茚达特罗和皮质类固醇的药物组合物。

[0027] US7622483 公开了包含茚达特罗和类固醇的组合。

[0028] US6800643 公开了以 100 : 1 至 1 : 300 的比值单独或共同包含茚达特罗和皮质

类固醇的药剂。

[0029] US7622484 公开了用于在炎性或阻塞性气道疾病的治疗中并且以 3 : 1 至 1 : 7 的比值同时施用的包含茛达特罗和莫米松糠酸酯的可吸入形式的组合物。

[0030] US6030604 公开了包含糖皮质激素和 β_2 激动剂的干粉组合物。

[0031] W00178745 公开了含有福莫特罗和氟替卡松丙酸酯的组合物。

[0032] US7172752 公开了以预定和恒定比值包含 β_2 -激动剂和糖皮质类固醇的组合物吸入颗粒。

[0033] W002083113 公开了包含处于药理学适合的液体中的福莫特罗和甾族消炎剂的药物组合物。

[0034] W02004028545 公开了用于纤维化疾病治疗的长效 β_2 -激动剂和糖皮质类固醇的组合。

[0035] US2005053553 公开了用于通过具有福莫特罗和氟替卡松的混合剂量的计量干粉的吸入施用的方法。

[0036] US2005042174 公开了包含茛达特罗和 β_2 -激动剂、抗胆碱能剂和抗炎类固醇的剂量的组合。

[0037] US2009088408 公开了抗胆碱能药、皮质类固醇和 β 模拟剂 (betamimetics) 的药物组合物以及它们在治疗呼吸疾病中的应用。

[0038] W02006105401 公开了用于在呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗中同时或连续施用的抗胆碱能药联合皮质类固醇和长效 β 激动剂。

[0039] 由于两种药物应能够每日施用一次,因此进一步选择长效 β_2 激动剂 (LABA) 和吸入性皮质类固醇 (ICS) 的组合是重要的。由于不能达到每天治疗一次的目的,其中长效 β_2 激动剂 (LABA) 需要每日施用一次而吸入性皮质类固醇 (ICS) 需要每日施用两次或反过来的治疗方法将是没有用的。

[0040] 然而,以上现有技术均未具体地公开茛达特罗与氟替卡松糠酸酯、福莫特罗与氟替卡松糠酸酯或者茛达特罗与环索奈德和茛达特罗与氟替卡松糠酸酯和噻托铵盐的组合。此外,这些现有技术均未提及或公开茛达特罗和氟替卡松糠酸酯、福莫特罗与氟替卡松糠酸酯或者茛达特罗与环索奈德和茛达特罗与氟替卡松糠酸酯和噻托铵盐 (tiotropium) 的组合可以每天施用一次以用于呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗。

[0041] 因此,对于这些呼吸病症的治疗来说,仍需要配制通过每天施用一次药物组合物来简化剂量方案的药物组合物。

[0042] 本发明的目的

[0043] 本发明的目的是提供用于在呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗中施用的包含一种或多种支气管扩张药和一种或多种吸入性皮质类固醇 (ICS) 的药物组合物。

[0044] 本发明的另一个目的是提供用于在呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗中每日施用一次的包含一种或多种支气管扩张药和一种或多种吸入性皮质类固醇 (ICS) 的药物组合物。

[0045] 本发明的另一个目的是提供用于制备在呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗中施用的包含一种或多种支气管扩张药和一种或多种吸入性皮质类固醇 (ICS) 的药物组合物的方法。

[0046] 本发明的另一个目的是提供用于哮喘、COPD 或相关呼吸病症的预防或治疗的方法，其包括施用包含一种或多种支气管扩张药和一种或多种吸入性皮质类固醇（ICS）的药物组合物。

发明内容

[0047] 根据本发明的第一方面，提供了包含一种或多种支气管扩张药和一种或多种吸入的皮质类固醇（ICS）的药物组合物。

[0048] 优选地，该组合物还包含一种或多种抗胆碱能药。

[0049] 根据本发明的第二方面，提供了包含茛达特罗和氟替卡松，具体地氟替卡松的酯，特别是氟替卡松糠酸酯的药物组合物。

[0050] 根据本发明的第三方面，提供了包含福莫特罗和氟替卡松，具体地氟替卡松的酯，特别是氟替卡松糠酸酯的药物组合物。

[0051] 根据本发明的第四方面，提供了包含茛达特罗和环索奈德的药物组合物。

[0052] 根据本发明的第五方面，提供了包含茛达特罗、噻托铵盐（tiotropium）和氟替卡松，具体地氟替卡松的酯，特别是氟替卡松糠酸酯的药物组合物。

[0053] 根据本发明的第六方面，提供了制备上述药物组合物的方法。

[0054] 根据本发明的第七方面，提供了用于哮喘、COPD 或相关呼吸病症的预防或治疗的方法，其包括施用上述药物组合物。

[0055] 根据本发明的第八方面，提供了上述药物组合物在治疗对长效 β 激动剂（LABA）和吸入性皮质类固醇（ICS）的施用起反应的或通过所述施用预防、缓解或消除的病症或病况中的应用。

具体实施方式

[0056] 已将使用支气管扩张药（如长效 β 激动剂（LABA））和吸入性皮质类固醇（ICS）的药物疗法推荐用于呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病如哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）的预防或治疗。

[0057] 另外，需要配制组合物，该组合物可以每天施用一次以用于对支气管扩张药（如长效 β 激动剂（LABA））和吸入性皮质类固醇（ICS）的施用起反应的或通过所述施用预防、缓解或消除的病况的预防。

[0058] 根据本发明所使用的支气管扩张药可以是 β 激动剂和 / 或抗胆碱能药。根据本发明， β 激动剂可以包括一种或多种短效 β 激动剂、长效 β 激动剂或超长效 β 激动剂。在本发明的优选实施方式中， β 激动剂包括茛达特罗或福莫特罗。

[0059] 根据本发明的具体的优选药物组合物包括：

[0060] - 包含氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）的皮质类固醇联合包含福莫特罗的 β_2 激动剂。

[0061] - 由氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）组成的皮质类固醇联合由福莫特罗组成的 β_2 激动剂。

[0062] - 包含氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）的皮质类固醇联合包含茛达特罗的 β_2 激动剂。

[0063] - 由氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）组成的皮质类固醇联合由茚达特罗组成的 β_2 激动剂。

[0064] - 包含氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）的皮质类固醇联合包含茚达特罗的 β_2 激动剂和包含噻托铵盐的抗胆碱能药物。

[0065] - 由氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）组成的皮质类固醇联合由茚达特罗组成的 β_2 激动剂和由噻托铵盐组成的抗胆碱能药物。

[0066] - 包含环索奈德的皮质类固醇联合包含茚达特罗的 β_2 - 激动剂。

[0067] - 由环索奈德组成的皮质类固醇联合由茚达特罗组成的 β_2 - 激动剂。

[0068] 在一个实施方式中，提供了作为马来酸酯的茚达特罗。

[0069] 在上述组合物中，可以将氟替卡松作为氟替卡松的酯来提供，具体地，糠酸酯或戊酸酯或丙酸酯。

[0070] 本发明还包括制备根据本发明所述的药物组合物的方法以及它们在呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病中的应用。

[0071] 意外地发现茚达特罗联合氟替卡松糠酸酯为呼吸性病症提供了缓解，并同时减少了剂量施用的频率。

[0072] 本发明提供了用于吸入剂的新型组合，其包括茚达特罗联合氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）以用于呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗，并同时降低了剂量施用的频率。

[0073] 茚达特罗的化学名为 (R)-5-[2-[(5,6- 二乙基 -2,3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基) 氨基]-1- 羟乙基]-8- 羟基喹啉 -2(1H)- 酮，它是超长效 β_2 - 激动剂。此外，茚达特罗表现出更长的作用持续时间。

[0074] 在本说明书中，广义地使用术语“茚达特罗”、“氟替卡松”、“环索奈德”和“噻托铵盐”从而不但包括“茚达特罗”和“氟替卡松”本身，而且还包括任何药用盐、药用溶剂化物、药用水合物、药用对映异构体、药用衍生物、药用多晶形物、药用前体药物等。

[0075] 目前氟替卡松可作为糠酸酯和丙酸酯获得。氟替卡松糠酸酯是基本克服了通常使用常规皮质类固醇所产生的潜在副作用的新型皮质类固醇。此外，氟替卡松糠酸酯对人糖皮质激素受体表现出比氟替卡松丙酸酯高 1.7 倍的结合亲和力。

[0076] 氟替卡松糠酸酯具有更长的作用持续时间，其消除半衰期为 15.1 小时。茚达特罗和福莫特罗具有约 24 小时以上的更长的作用持续时间并且表现出更快的作用发生。

[0077] 我们优选以糠酸酯的形式提供氟替卡松。氟替卡松糠酸酯是合成的氟化皮质类固醇，其已开发为用于具有鼻炎症状的患者鼻内治疗并且对糖皮质激素受体具有高亲和力。

[0078] 此外，与其它临床使用的皮质类固醇，如用于糖皮质激素受体并且抗促炎转录因子核因子 κB (NF- κB)、激活蛋白 -1 和肿瘤坏死因子诱导型白细胞介素 8 细胞因子产生的莫米松糠酸酯、布地奈德、氟替卡松丙酸酯、环索奈德相比，氟替卡松糠酸酯具有更高的效力。

[0079] 氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）和茚达特罗主要作用于表现出互补作用的两种不同哮喘组分。通过氟替卡松（具体地，氟替卡松糠酸酯）控制通常与哮喘有关的慢性炎症，而通过茚达特罗改善哮喘的其它方面，如支气管平滑肌中的异常。

[0080] 因此,氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)与茛达特罗的组合提供了方便地对哮喘和 COPD 患者每日施用一次的新型组合。

[0081] 此外,由于茛达特罗所造成的组合作用的快速发生可以提高患者对治疗的信心并随后改善对疗法的顺应性。

[0082] 因此,本发明提供了药物组合物,其包含茛达特罗和氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯),其优选地每日施用一次。

[0083] 根据另一个实施方式,本发明提供了药物组合物,其包含茛达特罗和氟替卡松丙酸酯,其优选地每日施用两次。

[0084] 根据另一个实施方式,本发明提供了药物组合物,其包含茛达特罗和氟替卡松的酯,其优选地每日施用一次。

[0085] 此外,氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)和茛达特罗的组合表现出协同活性,其中氟替卡松糠酸酯帮助提高茛达特罗的活性;同时茛达特罗帮助改善氟替卡松糠酸酯的效力。

[0086] 根据本发明,茛达特罗可以以约 20mcg 至 1200mcg 的量存在。

[0087] 根据本发明,氟替卡松的酯可以以约 0.5mcg 至 800mcg 的量存在。

[0088] 根据本发明的另一个实施方式,所述药物组合物可以包含茛达特罗和氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)与一种或多种药用赋形剂。

[0089] 意外地发现福莫特罗联合氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)为呼吸性病症提供了缓解,并同时减少了剂量施用的频率。

[0090] 本发明提供了用于吸入剂的新型组合,其包括福莫特罗联合氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)以用于呼吸性、炎性或阻塞性气道疾病的预防或治疗,并同时降低了剂量施用的频率。

[0091] 福莫特罗的化学名为(±)-2-羟基-5-[(1RS)-1-羟基-2-[[[(1RS)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]甲酰苯胺延胡索酸酯二水合物,它是选择性长效 β_2 -激动剂。福莫特罗在 1-3 分钟内表现出快速作用发生,其有助于实现快速治疗反应。此外,福莫特罗表现出更长的作用持续时间。

[0092] 氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)和福莫特罗主要作用于表现出互补作用的两种不同哮喘组分。通过氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)控制通常与哮喘有关的慢性炎症,而通过福莫特罗改善哮喘的其它方面,如支气管平滑肌中的异常。

[0093] 因此,氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)与福莫特罗的组合提供了方便地对哮喘和 COPD 患者每日施用一次的新型组合。

[0094] 因此,本发明提供了药物组合物,其包含福莫特罗和氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯),其优选地每日施用一次。

[0095] 根据另一个实施方式,本发明提供了药物组合物,其包含福莫特罗和氟替卡松丙酸酯,其优选地每日施用两次。

[0096] 根据另一个实施方式,本发明提供了药物组合物,其包含福莫特罗和氟替卡松的酯,其优选地每日施用一次。

[0097] 此外,由于福莫特罗所造成的组合作用的快速发生可以提高患者对治疗的信心并随后改善对疗法的配合性。

[0098] 此外,氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)和福莫特罗的组合表现出协同活性,其中氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)帮助提高福莫特罗的活性;同时福莫特罗帮助改善氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)的效力。

[0099] 根据本发明,福莫特罗可以以约 0.5mcg 至 40mcg 的量存在。

[0100] 根据本发明,氟替卡松的酯可以以约 0.5mcg 至 800mcg 的量存在。

[0101] 根据本发明的另一个实施方式,所述药物组合物可以包含福莫特罗和氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)与一种或多种药用赋形剂。

[0102] 意外地发现茛达特罗联合环索奈德为呼吸性病症提供了缓解,并同时减少了剂量施用的频率。

[0103] 本发明还提供了用于吸入剂的新型组合,其包括茛达特罗联合环索奈德以用于呼吸性、炎症性或阻塞性气道疾病的预防或治疗,并同时降低了剂量施用的频率。

[0104] 作为非卤化皮质类固醇的环索奈德是前体药物,其通过酯酶在肺中酶促水解以形成表现出显著抗炎活性的其活性代谢产物去异丁酰基环索奈德。此外,环索奈德具有可忽略的全身效应并因此显示出更好的安全分布。

[0105] 由于其亲脂性本质和脂结合性质,环索奈德表现出更长的作用持续时间。茛达特罗具有约 24 小时以上的更长的作用持续时间并且表现出更快的作用发生。

[0106] 环索奈德和茛达特罗主要作用于表现出互补作用的两种不同哮喘组分。通过环索奈德控制通常与哮喘有关的慢性炎症,而通过茛达特罗改善哮喘的其它方面,如支气管平滑肌中的异常。

[0107] 此外,由于茛达特罗所造成的组合作用的快速发生可以增加患者对治疗的信心并随后改善对疗法的配合性。

[0108] 因此,环索奈德与茛达特罗的组合提供了方便地对哮喘和 COPD 患者每日施用一次的新型组合。

[0109] 因此,本发明提供了药物组合物,其包含茛达特罗和环索奈德,其优选地每日施用一次。

[0110] 此外,环索奈德和茛达特罗的组合表现出协同活性,其中环索奈德帮助提高茛达特罗的活性;同时茛达特罗帮助改善环索奈德的效力。

[0111] 根据本发明,茛达特罗可以以约 20mcg 至 1200mcg 的量存在。

[0112] 根据本发明,环索奈德可以以约 20mcg 至 800mcg 的量存在。

[0113] 根据本发明的另一个实施方式,所述药物组合物可以包含茛达特罗和环索奈德与一种或多种药用赋形剂。

[0114] 如以上所讨论的,特异性 β_2 激动剂、抗胆碱能剂和吸入性皮质类固醇(ICS)的选择在固定剂量组合的制剂中起到非常重要的作用。

[0115] 我们还发现氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)、茛达特罗和噻托铵盐的组合疗法对呼吸性、治疗炎性和/或阻塞性气道疾病(如呼吸道疾病,具体地,哮喘和/或慢性阻塞性肺病(COPD))的预防或治疗是有效的。

[0116] 此外,氟替卡松(具体地,氟替卡松糠酸酯)、茛达特罗和噻托铵盐的组合提供了作用的快速发生并且改善了阻塞性或炎性气道疾病的控制,或降低了所述疾病的恶化。

[0117] 所述组合的另一个优点在于本发明有利于使用单一药剂对阻塞性和炎性气道疾

病的治疗。

[0118] 此外,该组合疗法提供了通过使用单一吸入器施用所述组合疗法以用于当前必须使用多个吸入器的患者。当使用氟替卡松糠酸酯时,这是特别有利地,与每天施用两次的氟替卡松丙酸酯相比,氟替卡松糠酸酯可以每天与噻托铵盐一起施用一次。这在可能在吸入器之间发生混淆并且还患有几种其它医学病况(如心脏病、关节炎等)并且接受多种其它药物治疗的老年患者的情况下是特别重要的。

[0119] 因此,本发明提供了每日施用一次的药物组合物,其包含氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托铵盐。

[0120] 根据另一个实施方式,本发明提供了每日施用两次的药物组合物,其包含氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托铵盐。

[0121] 根据又一个实施方式,本发明提供了每日施用一次的药物组合物,其包含氟替卡松的酯、茚达特罗和噻托铵盐。

[0122] 通过氟替卡松控制通常与哮喘有关的慢性炎症。

[0123] 根据本发明所使用的抗胆碱能药可以是噻托铵盐。在一个实施方式中,噻托铵盐是噻托溴铵,具体地噻托溴铵一水合物。

[0124] 噻托溴铵是拮抗 M1、M2 和 M3 型毒蕈碱受体的抗胆碱能支气管扩张药。噻托铵盐的化学名为 (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮阳离子三环 (azoniatatricyclo) [3.3.1.0^{2,4}] 壬烷溴化物一水合物。噻托铵盐具有可达 (up to) 32 小时的更长的作用持续时间。另外,噻托铵盐显示出气喘的改善并且停止了对救护疗法的需要。

[0125] 与 COPD 患者中单独的肺康复 (PR) 相比,噻托铵盐联合与提高的锻炼持续时间有关的肺康复 (PR) 在气喘和健康状况中产生了临床意义的改善。

[0126] 此外,在 COPD 患者的治疗中就肺功能、气喘、恶化率和健康状况的影响而言,噻托铵盐比异丙托铵盐更有效。

[0127] 本发明提供了包含氟替卡松糠酸酯、噻托铵盐和茚达特罗的药物组合物。

[0128] 根据本发明,氟替卡松的酯可以以约 0.5mcg 至 800mcg 的量存在。

[0129] 根据另一个本发明,噻托铵盐可以以约 2.25mcg 至 30mcg 的量存在。

[0130] 根据本发明,茚达特罗可以以约 20mcg 至 1200mcg 的量存在。

[0131] 根据本发明的一个实施方式,所述药物组合物可以包含茚达特罗和氟替卡松糠酸酯,茚达特罗和噻托铵盐与一种或多种药用赋形剂。

[0132] 本发明所述的药物组合物可以通过任何适合用于将药物递送至呼吸道的方法施用。因此,可以将本发明所述的组合物作为计量的剂量吸入剂 (MDI)、干粉吸入剂 (DPI)、雾化剂 (nebuliser)、鼻喷雾剂、滴鼻剂、吹入粉末施用。

[0133] 根据本发明所述的多种剂型可以包含适合于配制相同剂型的一种或多种药用载体/赋形剂。

[0134] 根据本发明,计量剂量吸入剂 (metered dose inhalers) 可以包含一种或多种药用赋形剂,如 (但不限于) HFC/HFA 喷射剂、共溶剂、湿胀剂 (增量剂, bulking agent)、不挥发性组分、缓冲液 / pH 调节剂、表面活性剂、防腐剂、络合剂、或它们的组合。

[0135] 喷射剂是当与一种或多种共溶剂混合时会形成其中可以溶解治疗有效量的药剂

的均匀喷射剂系统的那些喷射剂。HFC/HFA 喷射剂必须是毒理学安全的并且必须具有适合于使药剂能够通过加压 MDI 施用的蒸汽压。

[0136] 根据本发明, HFC/HFA 喷射剂可以包括 1,1,1,2- 四氟乙烷 (HFA-134(a)) 和 1,1,1,2,3,3,3- 七氟丙烷 (HFA-227)、二氟甲烷 (HFC-32)、1,1,1- 三氟乙烷 (HFC-143(a))、1,1,2,2- 四氟乙烷 (HFC-134) 和 1,1- 二氟乙烷 (HFC-152a) 中的一种或多种以及可以是本领域技术人员已知的这些其它喷射剂。

[0137] 共溶剂是以所需的量在制剂中可混溶的并且当加入时提供其中可以溶解药剂的制剂的任何溶剂。共溶剂的功能是提高制剂中药剂和赋形剂的溶解度。

[0138] 根据本发明, 共溶剂可以包括以下物质中的一种或多种: C2-C6 脂族醇, 如 (但不限于) 乙醇和异丙醇; 二醇, 如 (但不限于) 丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚以及环氧乙烷和氧化丙烯的嵌段共聚物; 以及其它物质, 如 (但不限于) 甘油、聚氧乙烯醇和聚氧乙烯脂肪酸酯; 烃类, 如 (但不限于) 正丙烷、正丁烷、异丁烷、正戊烷、异戊烷、新戊烷和正己烷; 以及醚, 如 (但不限于) 二乙醚。

[0139] 可以在旨在通过根据本发明的计量剂量吸入剂施用的气溶胶溶液组合物中使用适合的表面活性剂, 其可以用于稳定溶液制剂并改善计量剂量吸入器的阀门系统的性能。

[0140] 根据本发明, 表面活性剂可以包括一种或多种离子型和 / 或非离子型表面活性剂, 但不限于硬脂酸盐如硬脂酸镁, 或酯类如抗坏血酸棕榈酸酯、豆蔻酸异丙酯和维生素 E 油酸酯, 三油酸山梨聚糖酯, 卵磷脂, 豆蔻酸异丙酯, 泰洛沙泊, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚山梨醇酯如聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、聚山梨酯 40, 维生素 E-TPGS, 以及聚乙二醇羟基硬脂酸酯如聚乙二醇-15- 羟基硬脂酸酯, 乙酰化甘油单酯如 Myvacet9-45 和 Myvacet9-08, 聚氧乙烯醚, 油酸乙酯, 三油酸甘油酯, 单月桂酸甘油酯, 甘油单油酸酯, 甘油单硬脂酸酯, 甘油单蓖麻油酸酯, 鲸蜡醇, 硬脂醇, 氯化十六烷吡啶, 嵌段聚合物, 天然油剂, 聚乙烯基吡咯烷酮, 山梨糖醇酐脂肪酸酯如三油酸山梨聚糖酯, 聚乙氧基化山梨糖醇酐脂肪酸酯 (例如聚乙氧基化三油酸山梨聚糖酯), 山梨醇酐聚乙二醇油酸酯 (sorbimacrogol oleate), 合成的两性表面活性剂 (曲立通), 辛基酚甲醛缩合产物的环氧乙烷醚, 磷脂如卵磷脂, 聚乙氧基化脂肪, 聚乙氧基化反油酸甘油三酯 (oleotriglycerides) 和聚乙氧基化脂肪醇。

[0141] 所述表面活性剂还可以选自本领域中已知的大类, 如油剂, 如 (但不限于) 玉米油、橄榄油、棉花子油和葵花油, 矿物油如液体石蜡、油酸以及磷脂如卵磷脂, 或山梨糖醇酐脂肪酸酯如三油酸山梨聚糖酯, 或吐温 20, 吐温 60, 吐温 80, PEG-25 三油酸甘油酯, PVP, 柠檬酸, PFDA (全氟正癸酸)。

[0142] 非挥发性组分是在溶剂蒸发后将保留的所有悬浮或溶解的组分。

[0143] 根据本发明, 所述非挥发性组分可以包括以下一种或多种: 单糖如 (但不限于) 葡萄糖、阿拉伯糖; 二糖如 (但不限于) 乳糖、麦芽糖; 寡糖和多糖如 (但不限于) 葡聚糖; 多元醇如 (但不限于) 甘油、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇; 盐如 (但不限于) 氯化钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钠、柠檬酸钠、磷酸钠、磷酸氢二钠、碳酸氢钠、柠檬酸钾、磷酸钾、磷酸氢钾、碳酸氢钾、碳酸钙和氯化钙。

[0144] 可以在根据本发明的计量剂量吸入剂组合物中使用适合的湿胀剂。

[0145] 根据本发明, 所述湿胀剂可以包括以下的一种或多种: 糖类, 包括单糖、二糖、多糖, 以及糖醇如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、葡

聚糖或甘露醇。

[0146] 可以在根据本发明的计量剂量吸入剂组合物中使用适合的缓冲液或 pH 调节剂。

[0147] 根据本发明,所述缓冲液或 pH 调节剂可以包括一种或多种有机或无机酸,如(但不限于)柠檬酸、抗坏血酸、盐酸、硫酸、硝酸或磷酸。

[0148] 可以在根据本发明的气溶胶溶液组合物中使用适合的防腐剂以保护制剂不受病原菌污染。

[0149] 根据本发明,防腐剂可以包括以下一种或多种:苯扎氯铵、苯甲酸、苯甲酸盐如苯甲酸钠以及可以是本领域技术人员已知的这类其它防腐剂。

[0150] 可以在能够形成络合键的根据本发明的气溶胶溶液组合物中使用适合的络合剂。

[0151] 根据本发明,络合剂可以包括(但不限于)EDTA 钠或 EDTA 二钠中的一种或多种。

[0152] 可以通过干粉吸入器(DPI)施用根据本发明所述的药物组合物。

[0153] 适合于根据本发明的干粉吸入剂的药用赋形剂可以选自适合的载体,其可以包括(但不限于)以下一种或多种:糖如葡萄糖、蔗糖、乳糖和果糖,淀粉或淀粉衍生物,寡糖如糊精、环糊精及它们的衍生物,聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸、甲基纤维素(泰勒士, tylose),硅酸,纤维素,纤维素衍生物(例如,纤维素醚),糖醇如甘露醇或山梨糖醇,碳酸钙,磷酸钙等,乳糖,拉克替醇,葡萄糖结合剂,葡萄糖,麦芽糖糊精,糖类,其包括单糖、二糖、多糖;糖醇如阿拉伯糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、麦芽糖、葡聚糖。

[0154] 可以通过雾化法施用根据本发明所述的药物组合物。

[0155] 由于易于使用并且不需要配合或不太费力,因此雾化疗法具有优于其它吸入疗法的优势。它还比通过口服服用的药物更快起效。

[0156] 对于雾化剂,根据本发明的组合物可以包括处于适合的载体中的适合的赋形剂,如张度剂、pH 调节剂、螯合剂、张度调节剂、表面活性剂、缓冲剂。

[0157] 可以使用的等渗调节剂可以包括(但不限于)以下一种或多种:氯化钠、氯化钾、氯化锌、氯化钙和它们的混合物。其它等渗调节剂还可以包括(但不限于)甘露醇、甘油和葡萄糖和它们的混合物。

[0158] 可以通过加入药理学可用的酸来调节 pH。可以将药理学可用的无机酸或有机酸用于该目的。可以使用的优选的无机酸的实例包括(但不限于)以下一种或多种:盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸或它们的组合。可以使用的特别适合的有机酸的实例包括(但不限于)以下一种或多种:抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、丁二酸、富马酸、乙酸、甲酸和丙酸或它们的组合。可以使用的优选的碱的实例包括(但不限于)以下一种或多种:氨水溶液、碳酸铵、硼酸钠、碳酸钠和氢氧化钠或它们的组合。

[0159] 根据本发明的络合/螯合剂可以包括(但不限于)以下一种或多种:乙二胺四乙酸(EDTA)或其已知盐中的一种,例如,EDTA 钠或 EDTA 二钠二水合物(乙二胺四乙酸钠)或它们的组合。

[0160] 还可以在根据本发明所述的药物组合物中使用适合的表面活性剂或润湿剂。根据本发明,表面活性剂可以包括(但不限于)以下一种多种:聚山梨醇酯如聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80、聚山梨酯 65、聚山梨酯 85,山梨糖醇酐脂肪酸酯如斯潘 20(Span20)、斯潘 40、斯潘 60、斯潘 80、斯潘 120;月桂基硫酸钠;聚乙氧基化蓖麻油(polyethoxylated castor oil);聚乙氧基化氢化蓖麻油、十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸

钠)、十二烷基二甲基氧化胺、多库酯钠、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、聚乙氧基化醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐、辛苯昔醇、N,N-二甲基十二胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯 10 月桂醚、布里杰(Brij)、胆盐(脱氧胆酸钠、胆酸钠)、聚氧乙烯蓖麻油、壬基酚乙氧基化物、环糊精、卵磷脂、甲苄索氯铵、羧酸盐、磺酸盐、石油磺酸盐、烷基苯磺酸盐、萘磺酸盐、烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐、硫酸盐、硫酸盐化的天然油和脂肪、硫酸盐化的酯类、硫酸盐化的链烷醇酰胺、烷基酚类(乙氧基化和硫酸盐化的)、乙氧基化脂肪醇、聚氧乙烯表面活性剂、羧酸酯、聚乙二醇酯类、脱水山梨醇酯及其乙氧基化衍生物、脂肪酸的乙二醇酯、羧酸酰胺、单烷醇胺缩合物、聚氧乙烯脂肪酸酰胺、季铵盐、具有酰胺键的胺、聚氧乙烯烷基胺和脂环胺、N,N,N,N-四取代的乙二胺 2-烷基-1-羟乙基-2-咪唑啉、N-椰油基-3-丙氨酸/钠盐、N-牛油基-3-亚氨基二丙酸二钠盐、N-羧甲基-n-二甲基-n-9-十八烷基氢氧化铵、n-椰油酰胺乙基-n-羟乙基甘氨酸钠盐等。

[0161] 根据本发明,所述缓冲剂可以包括一种或多种有机酸或无机酸,如(但不限于)柠檬酸/硫酸氢钠硼酸盐缓冲液、磷酸盐(磷酸氢钠、磷酸氢二钠)、氨丁三醇、乙酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、无水柠檬酸钠、柠檬酸一水化物、无水磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠或等价的常规缓冲液。

[0162] 对于多剂量包装,可以加入抗微生物防腐剂。

[0163] 可以将根据本发明所述的组合物在适合的容器中以能够使所含制剂应用于呼吸道的适合的方式提供。

[0164] 可以将用于旨在通过 DPI 施用的吸入剂的粉末包封在明胶或 HPMC 胶囊中或发泡药中,或可替代地,干粉可以作为贮器包含在单剂量或多剂量干粉吸入装置中。

[0165] 可替代地,可以将用于旨在对 DPI 使用的吸入剂的粉末悬浮在适合的液体载体中并与适合的喷射剂或其混合物一起包装到喷雾剂瓶中。

[0166] 此外,还可以将用于旨在对 DPI 使用的吸入剂的粉末分散在适合的气流中以形成气溶胶组合物。

[0167] 可以将根据本发明所述的 MDI 组合物包装到普通铝罐或 SS(不锈钢)罐中。一些气溶胶药物倾向于粘附到 MDI 的内表面上,即罐和阀门的壁上。这可以在每次 MDI 触发时导致患者获得比所开处方量的活性剂显著更少的剂量。用适合的聚合物涂覆所述容器的内表面可以降低这种粘附问题。适合的涂层包括碳氟化合物共聚物如 FEP-PES(氟化乙烯丙烯和聚醚醚酮)和 PFA-PES(全氟烷氧基烷烃和聚醚醚酮)、环氧化物和乙烯。可替代地,罐的内表面可以阳极化处理、等离子体处理或等离子体涂覆。

[0168] 本领域技术人员公认根据本发明所述的药物组合物还可以包含一种或多种活性剂,其选自抗胆碱能药、抗组胺剂、抗变应性剂或白细胞三烯拮抗剂或它们的药用盐、溶剂化物、互变异构体、衍生物、对映异构体、异构体、水合物、前体药物或其多晶形物。

[0169] 本发明还提供了生产根据本发明所述的组合物的方法。

[0170] 本发明提供了制备计量的剂量吸入组合物的方法,该方法包括将药用载体或赋形剂与活性剂和喷射剂混合并且在预弯成型罐中提供该组合物。

[0171] 本发明提供了制备干粉吸入组合物的方法,该方法包括将药用载体或赋形剂与活性剂混合并且通过干粉吸入器提供待施用的组合物。

[0172] 本发明还提供了制备吸入溶液/悬液混合物(repulse)的方法,该方法包括将药

物、可选的螯合剂、渗透剂和任何其它适合的成分在载体中溶解 / 分散并使用适合的 pH 调节剂调节 pH。

[0173] 本发明还提供了在哺乳动物（如人）中用于治疗慢性阻塞性肺病和哮喘的治疗方法，该方法包括施用治疗有效量的根据本发明的药物组合物。该治疗方法的特征可以是将根据本发明的药物组合物每天以治疗有效量施用一次。

[0174] 本发明提供了在治疗对一种或多种支气管扩张药（如长效 β 激动剂（LABA））和吸入性皮质类固醇（ICS）的施用起反应或通过所述施用来预防、缓解或消除的病症或病况中使用的包含一种或多种支气管扩张药（如长效 β 激动剂（LABA））和吸入性皮质类固醇（ICS）的药物组合物。

[0175] 下列实施例仅出于说明本发明的目的，并且不意在以任何方式限制本发明的范围。

[0176] 实施例 1

[0177]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茛达特罗	50mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	HFA227	适量

[0178] 方法：

[0179] 1) 将茛达特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的 HFA 匀质化。

[0180] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0181] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0182] 实施例 2

[0183]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茛达特罗	50mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乳糖	100%的药物
	4.	HFA227	适量

[0184] 方法：

[0185] 1) 将茛达特罗和氟替卡松糠酸酯与乳糖和部分量的 HFA 匀质化。

[0186] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0187] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0188] 实施例 3

[0189]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茛达特罗	50mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	PEG400/1000	0.3%的总制剂
	4.	PVP K 25	0.001%的总制剂
	5.	HFA227	适量

[0190] 方法：

[0191] 1) 将 PVP 溶解于 PEG 和部分量的 HFA 中。

[0192] 2) 将步骤 1 中所得的溶液转移到混合容器中。

[0193] 3) 将茛达特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的 HFA 匀质化。

[0194] 4) 将在步骤 3 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0195] 5) 将所得的总悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0196] 实施例 4

[0197]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茛达特罗	50mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乙醇	15-20%的总制剂
	4.	甘油	1%的总制剂
	5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
	6.	HFA134a	适量

[0198] 方法：

[0199] 1) 将甘油溶解于乙醇并加入所需量的 HCl。

[0200] 2) 将茛达特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。

[0201] 3) 将所得溶液转移到混合容器中，并向该容器中加入 HFA。

[0202] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0203] 实施例 5

[0204]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茛达特罗	50mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乙醇	15-20%的总制剂
	4.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
	5.	HFA134a	适量

[0205] 方法：

[0206] 1) 将所需量的 HCl 加入到乙醇中。

[0207] 2) 将茛达特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。

[0208] 3) 将所得溶液转移到混合容器中，并向该容器中加入 HFA。

[0209] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0210] 实施例 6

[0211]

序号	成分	量/次喷雾
1.	茚达特罗	50mcg
2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
3.	乙醇	15-20%的总制剂
4.	柠檬酸	pH 3-4
5.	HFA134a	适量

[0212] 方法：

[0213] 1) 将所需量的柠檬酸加入到乙醇中。

[0214] 2) 将茚达特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。

[0215] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。

[0216] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0217] 实施例 7

[0218]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	茚达特罗马来酸酯	0.194
2.	氟替卡松糠酸酯	0.100
3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.7060
	总计	25.000

[0219] 方法：

[0220] 1) 将茚达特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的乳糖一起筛分。

[0221] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物 (cosift) 与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0222] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0223] 实施例 8

[0224]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	茚达特罗马来酸酯	0.194
2.	氟替卡松糠酸酯	0.200
3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.6060
	总计	25.0000

[0225] 方法：

[0226] 1) 将茚达特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的乳糖一起筛分。

[0227] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0228] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0229] 实施例 9

[0230]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	茚达特罗马来酸酯	0.194
2.	氟替卡松糠酸酯	0.400
3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.4060
	总计	25.0000

[0231] 方法：

[0232] 1) 将茚达特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的乳糖一起筛分。

[0233] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0234] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0235] 实施例 10

[0236]

序号	成分	量/次喷雾
1.	福莫特罗	6mcg
2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
3.	HFA227/HFA134A	适量

[0237] 方法：

[0238] 1) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的 HFA 匀质化。

[0239] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0240] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0241] 实施例 11

[0242]

序号	成分	量/次喷雾
1.	福莫特罗	6mcg
2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
3.	乳糖	100%的药物
4.	HFA227/HFA134A	适量

[0243] 方法：

[0244] 1) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯与乳糖和部分量的 HFA 匀质化。

[0245] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0246] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0247] 实施例 12

[0248]

序号	成分	量/次喷雾
1.	福莫特罗	6mcg
2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
3.	PEG400/1000	0.3%的总制剂
4.	PVP K 25	0.001%的总制剂
5.	HFA227/HFA134A	适量

[0249] 方法：

[0250] 1) 将 PVP 溶解于 PEG 和部分量的 HFA 中。

- [0251] 2) 将步骤 1 中所得的溶液转移到混合容器中。
- [0252] 3) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯与部分量的 HFA 匀质化。
- [0253] 4) 将在步骤 3 中所得的悬液转移到混合容器中,并向该容器中加入剩余量的 HFA。
- [0254] 5) 将所得的总悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0255] 实施例 13

[0256]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	福莫特罗	6mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乙醇	15-20%的总制剂
	4.	甘油	1%的总制剂
	5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
[0257]	6.	HFA134a/HFA134A	适量

[0258] 方法：

- [0259] 1) 将甘油溶解于乙醇并加入所需量的 HCl。
- [0260] 2) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0261] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0262] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0263] 实施例 14

[0264]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	福莫特罗	6mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乙醇	15-20%的总制剂
	4.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
	5.	HFA134a/HFA134A	适量

[0265] 方法：

- [0266] 1) 将所需量的 HCl 加入到乙醇中。
- [0267] 2) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0268] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0269] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0270] 实施例 15

[0271]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	福莫特罗	6mcg
	2.	氟替卡松糠酸酯	100mcg
	3.	乙醇	15-20%的总制剂
[0272]	4.	柠檬酸	pH 3-4
	5.	HFA134a/HFA134A	适量

[0273] 方法：

- [0274] 1) 将所需量的柠檬酸加入到乙醇中。
- [0275] 2) 将福莫特罗和氟替卡松糠酸酯溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0276] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0277] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0278] 实施例 16

	序号	成分	量/单位 (mg)
	1.	福莫特罗	0.006
[0279]	2.	氟替卡松糠酸酯	0.050
	3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.944
		总计	25.000

[0280] 方法：

- [0281] 1) 将筛分的乳糖与福莫特罗和氟替卡松糠酸酯共筛分。
- [0282] 2) 混合步骤 (1) 中所得的混合物。

[0283] 实施例 17

	序号	成分	量/单位 (mg)
	1.	福莫特罗	0.006
[0284]	2.	氟替卡松糠酸酯	0.200
	3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.794
		总计	25.000

[0285] 方法：

- [0286] 1) 将筛分的乳糖与福莫特罗和氟替卡松糠酸酯共筛分。
- [0287] 2) 混合步骤 (1) 中所得的混合物。

[0288] 实施例 18

	序号	成分	量/单位 (mg)
[0289]	1.	福莫特罗	0.012
	2.	氟替卡松糠酸酯	0.400
[0290]	3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.588
		总计	25.000

[0291] 方法：

- [0292] 1) 将筛分的乳糖与福莫特罗和氟替卡松糠酸酯共筛分。
- [0293] 2) 混合步骤 (1) 中所得的混合物。

[0294] 实施例 19

	序号	成分	量/次喷雾
	1.	茚达特罗	50mcg
[0295]	2.	环索奈德	100mcg
	3.	HFA227	适量

[0296] 方法：

[0297] 1) 将茛达特罗和环索奈德与部分量的 HFA 匀质化。

[0298] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0299] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0300] 实施例 20

序号	成分	量/次喷雾
1.	茛达特罗	50mcg
2.	环索奈德	100mcg
3.	乳糖	100%的药物
4.	HFA227	适量

[0302] 方法：

[0303] 1) 将茛达特罗和环索奈德与乳糖和部分量的 HFA 匀质化。

[0304] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0305] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0306] 实施例 21

序号	成分	量/次喷雾
1.	茛达特罗	50mcg
2.	环索奈德	100mcg
3.	PEG400/1000	0.3%的总制剂
4.	PVP K 25	0.001%的总制剂
5.	HFA227	适量

[0308] 方法：

[0309] 1) 将 PVP 溶解于 PEG 和部分量的 HFA 中。

[0310] 2) 将步骤 1 中所得的溶液转移到混合容器中。

[0311] 3) 将茛达特罗和环索奈德与部分量的 HFA 匀质化。

[0312] 4) 将在步骤 3 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0313] 5) 将所得的总悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0314] 实施例 22

序号	成分	量/次喷雾
1.	茛达特罗	50mcg
2.	环索奈德	100mcg
3.	乙醇	15-20%的总制剂
4.	甘油	1%的总制剂
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
6.	HFA134a	适量

[0316] 方法：

[0317] 1) 将甘油溶解于乙醇并加入所需量的 HCl。

- [0318] 2) 将茛达特罗和环索奈德溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0319] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0320] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。
- [0321] 实施例 23

[0322]

序号	成分	量/次喷雾
1.	茛达特罗	50mcg
2.	环索奈德	100mcg
3.	乙醇	15-20%的总制剂
4.	HCl (0.08N)	pH 2.5-3.5
5.	HFA134a	适量

[0323] 方法：

- [0324] 1) 将所需量的 HCl 加入到乙醇中。
- [0325] 2) 将茛达特罗和环索奈德溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0326] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0327] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0328] 实施例 24

[0329]

序号	成分	量/次喷雾
1.	茛达特罗	50mcg
2.	环索奈德	100mcg
3.	乙醇	15-20%的总制剂
4.	柠檬酸	pH 3-4
5.	HFA134a	适量

[0330] 方法：

- [0331] 1) 将所需量的柠檬酸加入到乙醇中。
- [0332] 2) 将茛达特罗和环索奈德溶解于步骤 1 中所得的溶液中。
- [0333] 3) 将所得溶液转移到混合容器中,并向该容器中加入 HFA。
- [0334] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0335] 实施例 25

[0336]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	茛达特罗马来酸酯	0.194
2.	环索奈德	0.100
3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.706
	总计	25.000

[0337] 方法：

- [0338] 1) 将茛达特罗和环索奈德与部分量的乳糖一起筛分。
- [0339] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。
- [0340] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0341] 实施例 26

	序号	成分	量/单位 (mg)
	1.	茚达特罗马来酸酯	0.194
[0342]	2.	环索奈德	0.200
	3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.606
		总计	25.000

[0343] 方法：

[0344] 1) 将茚达特罗和环索奈德与部分量的乳糖一起筛分。

[0345] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0346] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0347] 实施例 27

	序号	成分	量/单位 (mg)
	1.	茚达特罗马来酸酯	0.194
[0348]	2.	环索奈德	0.400
	3.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.406
		总计	25.000

[0349] 方法：

[0350] 1) 将茚达特罗和环索奈德与部分量的乳糖一起筛分。

[0351] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0352] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0353] 实施例 28

	序号	成分	量/单位 (mg)
	1.	噻托溴铵一水合物	0.0225
	2.	氟替卡松糠酸酯	0.100
	3.	茚达特罗马来酸酯	0.194
[0355]	4.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.6835
		总计	25.000

[0356] 方法：

[0357] 1) 将氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托溴铵与部分量的乳糖一起筛分。

[0358] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0359] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0360] 实施例 29

[0361]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	噻托溴铵一水合物	0.0225
2.	氟替卡松糠酸酯	0.200
3.	茚达特罗马来酸酯	0.194
4.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.5835
	总计	25.0000

[0362] 方法：

[0363] 1) 将氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托溴铵与部分量的乳糖一起筛分。

[0364] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0365] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0366] 实施例 30

[0367]

序号	成分	量/单位 (mg)
1.	噻托溴铵一水合物	0.0225
2.	氟替卡松糠酸酯	0.400
3.	茚达特罗马来酸酯	0.194
4.	乳糖一水合物 IP/Ph.Eur/NF	24.3835
	总计	25.0000

[0368] 方法：

[0369] 1) 将氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托溴铵与部分量的乳糖一起筛分。

[0370] 2) 然后将步骤 1 中的共筛分物与剩余量的乳糖一起筛分并混合。

[0371] 3) 然后将步骤 2 的共混物填充到胶囊中。

[0372] 实施例 31

[0373]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茚达特罗	50mcg
4.	HFA134A 或 HFA227	适量

[0374] 方法：

[0375] 1) 将氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托铵盐与部分量的 HFA 匀质化。

[0376] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中,并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0377] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0378] 实施例 32

[0379]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茛达特罗	50mcg
4.	乳糖	100%的药物
5.	HFA134A 或 HFA227	适量

[0380] 方法：

[0381] 1) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和噻托铵盐与乳糖和部分量的 HFA 匀质化。

[0382] 2) 将在步骤 1 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0383] 3) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0384] 实施例 33

[0385]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茛达特罗	50mcg
4.	PEG400/1000	0.3%的总制剂
5.	PVP K 25	0.001%的总制剂
	HFA134A 或 HFA227	适量

[0386] 方法：

[0387] 1) 将 PVP 溶解于 PEG 和部分量的 HFA134A 或 HFA227 中。

[0388] 2) 将步骤 1 中所得的溶液转移到混合容器中。

[0389] 3) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和噻托铵盐与部分量的 HFA 匀质化。

[0390] 4) 将在步骤 3 中所得的悬液转移到混合容器中，并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0391] 5) 将所得的总悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0392] 实施例 34

[0393]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茛达特罗	50mcg
4.	乙醇	15-20%的总制剂
5.	甘油	1%的总制剂
6.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
7.	HFA134a	适量

[0394] 方法：

[0395] 1) 将甘油溶解于乙醇并加入所需量的 HCl。

[0396] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和噻托铵盐溶解于步骤 1 中所得的溶液中。

[0397] 3) 将所得溶液转移到混合容器中，并向该容器中加入 HFA。

[0398] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0399] 实施例 35

[0400]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
	2.	噻托铵盐	9mcg
	3.	茛达特罗	50mcg
	4.	乙醇	15-20%的总制剂
	5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
	6.	HFA134a	适量

[0401] 方法：

[0402] 1) 将所需量的 HCl 加入到乙醇中。

[0403] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和噻托铵盐溶解于步骤 1 中所得的溶液中。

[0404] 3) 将所得溶液转移到混合容器中，并向该容器中加入 HFA。

[0405] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0406] 实施例 36

[0407]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
	2.	噻托铵盐	9mcg
	3.	茛达特罗	50mcg
	4.	乙醇	15-20%的总制剂
	5.	甘油	1%的总制剂
	6.	无水柠檬酸	pH 2.5-3.5
	7.	HFA134a	适量

[0408] 方法：

[0409] 1) 将无水柠檬酸和甘油溶解于乙醇中。

[0410] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和噻托铵盐溶解于步骤 (1) 中所得的溶液中。

[0411] 3) 将步骤 (2) 中所得的溶液转移到主混合容器中，在该容器中它与全部量的 HFA134a 混合。

[0412] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0413] 实施例 37

[0414]	序号	成分	量/次喷雾
	1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
	2.	噻托铵盐	9mcg
	3.	茛达特罗	50mcg
	4.	乙醇	15-20%的总制剂
	5.	无水柠檬酸	pH 2.5-3.5
	6.	HFA134a	适量

[0415] 方法：

[0416] 1) 将无水柠檬酸溶解于乙醇中。

[0417] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茚达特罗和噻托铵盐溶解于步骤 (1) 中所得的溶液中。

[0418] 3) 将步骤 (2) 中所得的溶液转移到主混合容器中, 在该容器中它与全部量的 HFA134a 混合。

[0419] 4) 将所得悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0420] 实施例 38

[0421]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茚达特罗	50mcg
4.	乙醇	1-2%的总制剂
5.	卵磷脂	0.02 的 API
6.	HFA134a 或 HFA227	适量

[0422] 方法：

[0423] 1) 将卵磷脂溶解于乙醇中。

[0424] 2) 将噻托铵盐和茚达特罗与部分量的 HFA 匀质化并转移到混合容器中。

[0425] 3) 将氟替卡松糠酸酯与卵磷脂和乙醇匀质化。

[0426] 4) 将在步骤 (3) 中所得的悬液转移到主混合容器中, 并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0427] 5) 将所得的悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0428] 实施例 39

[0429]

序号	成分	量/次喷雾
1.	氟替卡松糠酸酯	50mcg
2.	噻托铵盐	9mcg
3.	茚达特罗	50mcg
4.	乙醇	1-2%的总制剂
5.	油酸	0.02-5%的 API
6.	HFA134a 或 HFA227	适量

[0430] 方法：

[0431] 1) 将油酸溶解于乙醇中。

[0432] 2) 将噻托铵盐和茚达特罗与部分量的 HFA 匀质化并转移到混合容器中。

[0433] 3) 将氟替卡松糠酸酯与油酸和乙醇匀质化。

[0434] 4) 将在步骤 (3) 中所得的悬液转移到主混合容器中, 并向该容器中加入剩余量的 HFA。

[0435] 5) 将所得的悬液混合、再循环并填充到预弯成型的铝罐中。

[0436] 实施例 40

[0437]	序号	成分	量 (% w/v)
	1.	福莫特罗延胡索酸酯	0.001
[0438]	2.	氟替卡松糠酸酯	0.025
	3.	聚山梨酯 80	0.02
	4.	氯化钠	0.80
	5.	依地酸二钠	0.01
	6.	柠檬酸一水化物	0.12
	7.	柠檬酸钠二水合物	0.40
	8.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液)	适量至 pH 5.3
	9.	注射用水	适量至 100ml

[0439] 方法：

[0440] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物和福莫特罗延胡索酸酯溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液 (main bulk)。

[0441] 2) 将氟替卡松糠酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0442] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0443] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0444] 实施例 41

[0445]	序号	成分	量 (% w/v)
	1.	福莫特罗延胡索酸酯	0.001
[0445]	2.	氟替卡松糠酸酯	0.10
	3.	聚山梨酯 80	0.02
	4.	氯化钠	0.80
	5.	依地酸二钠	0.01
	6.	柠檬酸一水化物	0.12
	7.	柠檬酸钠二水合物	0.40
	8.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液)	适量至 pH 5.3
	9.	注射用水	适量至 100ml

[0446] 方法：

[0447] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物和福莫特罗延胡索酸酯溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0448] 2) 将氟替卡松糠酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0449] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0450] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0451] 实施例 42

[0452]

序号	成分	量 (% w/v)
1.	噻托溴铵	0.001
2.	茛达特罗	0.025
3.	氟替卡松糠酸酯	0.025
4.	聚山梨酯 80	0.02
5.	氯化钠	0.90
6.	磷酸二氢钠二水合物	0.94
7.	无水磷酸氢二钠	0.175
8.	依地酸二钠	0.01
9.	注射用水	适量至 100ml

[0453] 方法：

[0454] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠和噻托溴铵溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0455] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗和聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0456] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0457] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0458] 实施例 43

[0459]

序号	成分	量 (% w/v)
1.	噻托溴铵	0.001
2.	茛达特罗	0.05
3.	氟替卡松糠酸酯	0.10
4.	聚山梨酯 80	0.02
5.	氯化钠	0.90
6.	磷酸二氢钠二水合物	0.94
7.	无水磷酸氢二钠	0.175
8.	依地酸二钠	0.01
9.	注射用水	适量至 100ml

[0460]

[0461] 方法：

[0462] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠和噻托溴铵溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0463] 2) 将氟替卡松糠酸酯、茛达特罗、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0464] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0465] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0466] 实施例 44

序号	成分	量 (% w/v)
1.	茚达特罗	0.025
2.	环索奈德	0.025
3.	聚山梨酯 80	0.02
4.	氯化钠	0.80
[0467] 5.	依地酸二钠	0.01
5.	柠檬酸一水化物	0.12
6.	柠檬酸钠二水合物	0.40
7.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液) / 盐酸 (1N 溶液)	适量至 pH
8.	注射用水	适量至 100ml

[0468] 方法：

[0469] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0470] 2) 将茚达特罗、环索奈德、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0471] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0472] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0473] 实施例 45

序号	成分	量 (% w/v)
1.	茚达特罗	0.05
2.	环索奈德	0.05
3.	聚山梨酯 80	0.02
4.	氯化钠	0.80
[0474] 5.	依地酸二钠	0.01
5.	柠檬酸一水化物	0.12
6.	柠檬酸钠二水合物	0.40
7.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液) / 盐酸 (1N 溶液)	适量至 pH
8.	注射用水	适量至 100ml

[0475] 方法：

[0476] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0477] 2) 将茚达特罗、环索奈德、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0478] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0479] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0480] 实施例 46

[0481]	序号	成分	量 (% w/v)
	1.	茚达特罗	0.025
	2.	氟替卡松糠酸酯	0.025
	3.	聚山梨酯 80	0.02
	4.	氯化钠	0.90
	5.	磷酸二氢钠二水合物	0.94
[0482]	6.	无水磷酸氢二钠	0.175
	7.	依地酸二钠	0.01
	8.	注射用水	适量至 100ml

[0483] 方法：

[0484] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0485] 2) 将茚达特罗、氟替卡松糠酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0486] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0487] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0488] 实施例 47

[0489]	序号	成分	量 (% w/v)
	1.	茚达特罗	0.05
	2.	氟替卡松糠酸酯	0.10
	3.	聚山梨酯 80	0.02
	4.	氯化钠	0.90
	5.	磷酸二氢钠二水合物	0.94
	6.	无水磷酸氢二钠	0.175
	7.	依地酸二钠	0.01
	8.	注射用水	适量至 100ml

[0490] 方法：

[0491] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、磷酸二氢钠二水合物、无水磷酸氢二钠溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0492] 2) 将茚达特罗、氟替卡松糠酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0493] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0494] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0495] 实施例 47

[0496]

序号	成分	量 (% w/v)
1.	福莫特罗延胡索酸酯	0.001
2.	氟替卡松丙酸酯	0.025
3.	聚山梨酯 80	0.02
4.	氯化钠	0.80
5.	依地酸二钠	0.01
6.	柠檬酸一水合物	0.12
7.	柠檬酸钠二水合物	0.40
8.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液)	适量至 pH 5.3
9.	注射用水	适量至 100ml

[0497] 方法：

[0498] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物和福莫特罗延胡索酸酯溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0499] 2) 将氟替卡松丙酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0500] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0501] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0502] 实施例 48

[0503]

序号	成分	量 (% w/v)
1.	福莫特罗延胡索酸酯	0.001
2.	氟替卡松丙酸酯	0.10
3.	聚山梨酯 80	0.02
4.	氯化钠	0.80
5.	依地酸二钠	0.01
6.	柠檬酸一水合物	0.12
7.	柠檬酸钠二水合物	0.40
8.	氢氧化钠 (1% w/v 溶液)	适量至 pH 5.3
9.	注射用水	适量至 100ml

[0504] 方法：

[0505] 1) 将氯化钠、依地酸二钠、柠檬酸一水合物、柠檬酸钠二水合物和福莫特罗延胡索酸酯溶解于 WFI 并通过灭菌级过滤器过滤以获得主体溶液。

[0506] 2) 将氟替卡松丙酸酯、聚山梨酯 80 和 WFI 压入压力容器并通过高压灭菌器进行灭菌以获得浆液。

[0507] 3) 将步骤 (2) 中所得的浆液加入到步骤 (1) 中所得的主体溶液中。

[0508] 4) 重量由 WFI 组成并填充到 2.0ml LDPE 形式的填充密封安瓿瓶中。

[0509] 对本领域技术人员显而易见的是在不背离本发明的精神的情况下可以对本文所公开的发明进行多种替换和修改。因此,应理解尽管已通过优选实施方式和可选的特征具体地公开了本发明,但是本领域技术人员可以采取本文所公开的概念的修改和变化,并且这些修改和变化被认为是在本发明的范围之内。

[0510] 应理解本文所使用的表达方式和术语是出于说明的目的而不应认为是限制。本文中“包括”、“包含”、或“具有”及其变化形式的使用旨在涵盖此后所列项目及其等价形式以及另外的项目。

[0511] 应注意除非上下文中明确规定,否则如本说明书和所附权利要求中所使用的,单数形成的“一”、“一个”和“该”包括复数引用。因此,例如,所提及的“赋形剂”包括单一赋形剂和两种或多种不同的赋形剂等。