

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

德國 DE 2001年03月07日 10110772.2 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

本發明係關於一種以抗膽鹼能藥及PDE-IV抑制劑為基礎之新穎醫藥組合物，其製法及其在治療呼吸道疾病上之應用。

發明敘述

本發明係關於一種以抗膽鹼能藥及PDE-IV抑制劑為基礎之新穎醫藥組合物，其製法及其在治療呼吸道疾病上之應用。

意外的，發現在治療呼吸道之發炎及/或阻塞疾病上，若使用一種或多種，較好為一種抗膽鹼能藥配合一種或多種，較好為一種PDE-IV抑制劑，對於治療之作用，尤其是協同作用會有出乎意料之外效益。對該協同作用而言，本發明之醫藥結合物之使用劑量低於以一般方式單一治療所用之單獨化合物之用量。再者，投藥PDE-IV抑制劑會降低該不期望之副作用。

當單一活性物質調配物中同時投藥二活性物質時，及在分開之調配物中依序投藥時，可發現上述之作用。依據本發明，較好在單一調配物中同時投藥該二活性物質成分。

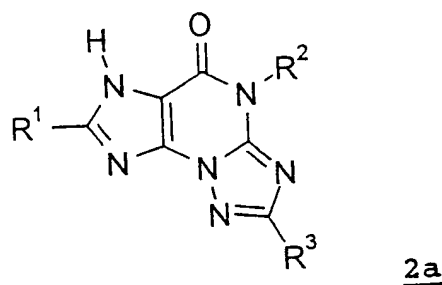
本發明範圍中，抗膽鹼能藥1一詞代表較好選自提多平(tiotropium)鹽、厄多平(oxitropium)鹽、及依帕多平(ipratropium)鹽，較好為依帕多平(ipratropium)鹽及提多平(tiotropium)鹽之鹽。上述鹽中，陽離子提多平(tiotropium)、厄多平(oxitropium)及依帕多平(ipratropium)均為醫藥活性成分。本發明應用之範圍中，上述陽離子係以編號1'表示。化合物1之任何參考當然亦包含參考成分1'(提多平

五、發明說明 (2)

(tiotropium)，厄多平(oxitropium)或依帕多平(ipratropium))。

本發明範圍中所用之鹽 1 亦指除含提多平(tiotropium)，厄多平(oxitropium)或依帕多平(ipratropium)外，亦含氯化物、溴化物、碘化物、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽當作對等離子(陰離子)之化合物。本發明範圍中，所有鹽 1 較好為甲烷磺酸鹽、氯化物、溴化物及碘化物，且最重要者為甲烷磺酸鹽及溴化物。本發明最重要之鹽 1 為選自提多平(tiotropium)溴化物、厄多平(oxitropium)溴化物及依帕多平(ipratropium)溴化物。最好為提多平(tiotropium)溴化物。

本發明範圍中，PDE-IV 抑制劑(此後稱之為 2)一詞係指選自 enprofylline，roflumilast，ariflo，Bay-198004，CP-325,366，BY343，D-4396 (Sch-351591)，V-11294A，AWD-12-281 及一般式 2a 之三環氮雜環



其中

R¹ 係指 C₁₋₅ 烷基、C₅₋₆ 環烷基、苯基、苄基、或含一或二個選自氧及氮雜原子之 5-或 6-員、飽和或不飽和雜環；

R² 係指 C₁₋₅ 烷基或 C₂₋₄ 烯基；

R³ 係指可視情況以 C₁₋₄ 烷氧基、C₅₋₆ 環烷基、苯氧基或

五、發明說明 (3)

含一或二個選自氧及氮雜原子之5-或6-員飽和或不飽和雜環取代之 C_{1-5} 烷基；

視情況以 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{5-6} 環烷基或苯基或苄基，視情況為消旋化物、其對映體之形式，非立體異構物之形式及其混合物，視情況為互變異構物之形式，及視情況為其醫藥可接受之酸加成鹽。

上述2a化合物中，本發明範圍中較好使用者為式2a之化合物，其中

R^1 係指 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 環烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基；

R^2 係指 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基；

R^3 係指可視情況以 C_{1-4} 烷氧基、 C_{5-6} 環烷基、苯氧基、(C_{1-4} 烷氧基)苯基氧基、哌啶基或吡咯基；視情況以 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{5-6} 環烷基或苯基或苄基，視情況為消旋化物、其對映體之形式，非立體異構物之形式及其混合物，視情況為互變異構物之形式，及視情況為其醫藥可接受之酸加成鹽。

本發明範圍中最好使用之式2a化合物為式2a之化合物，其中

R^1 代表乙基、丙基、丁基、環戊基、四氫呋喃、四氫吡喃、N-嗎啉基或苯基；

R^2 代表乙基、丙基、烯丙基或丁烯基；

R^3 代表乙基、丙基、丁基、環戊基、環己基甲基、苄基、苯基乙基、苯氧基甲基、甲氧基苄基或N-吡咯基

五、發明說明 (4)

甲基、視情況為消旋化物、其對映體之形式，非立體異構物之形式及其混合物，視情況為互變異構物之形式，及視情況為其醫藥可接受之酸加成鹽。

最好，用作化合物 2 之化合物為式 2a 之化合物，其中

R¹ 代表乙基、正-丙基、第三丁基、環戊基、3-四氫呋喃、N-嗎啉基或苯基；

R² 代表乙基或正-丙基；

R³ 代表乙基、異-丙基、正-丙基、正-丁基、第三丁基、環戊基、環己基甲基、苄基、苄基乙基、苄氧基甲基、4-甲氧基苄基或N-吡咯基甲基，視情況為消旋化物、其對映體之形式，非立體異構物之形式及其混合物，視情況為互變異構物之形式，及視情況為其醫藥可接受之酸加成鹽。

烷基(包含其他基之部分)之實例為具有1至5個碳原子之分支或未分支烷基，如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正-戊基、異戊基或新戊基。簡寫 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、等可視情況用於上述之基。

具有5或6個碳原子之環烷基實例包含環戊基或環己基。可含有一或二個選自氧基氮雜原子之5-或6-員飽和或不飽和雜環狀環之實例包含呋喃、四氫呋喃、四氫呋喃酮、 γ -丁內酯、 α -吡喃、 γ -吡喃、二氧環戊烷、四氫吡喃、二噁烷、吡咯、吡咯啉、吡咯啉、吡啶、吡啶啉、咪啶、咪啶啉、咪啶啉、吡啶、派啶、噻吡啶、噻吡啶、吡吡啶、哌啶、

五、發明說明 (5)

嗎啉、萸唑、異萸唑、萸井及吡唑啉。

表1列出一般式2a之化合物，且最好配合本發明範圍中之式1化合物使用。

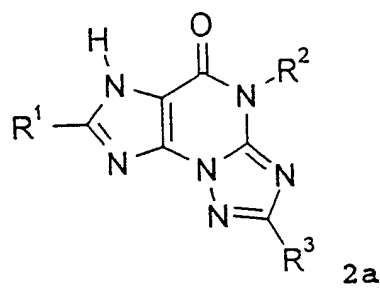


表 1 :

編號	R ¹	R ²	R ³
1	環戊基	正-丙基	異丙基
2	環戊基	正-丙基	乙基
3	第三丁基	乙基	4-甲氧基苄基
4	環戊基	乙基	-CH ₂ CH ₂ 苄基
5	3-四氫呋喃	乙基	苄基
6	環戊基	正-丙基	正-丙基
7	第三丁基	乙基	苄基
8	苄基	正-丙基	正-丙基
9	環戊基	乙基	苄基
10	正-丙基	正-丙基	苄基
11	環戊基	乙基	N-吡咯基甲基
12	環戊基	正-丙基	苄基
13	環戊基	正-丙基	-第三丁基
14	環戊基	正-丙基	正-丁基
15	環戊基	乙基	-CH ₂ -O苄基
16	N-嗎啉基	正-丙基	苄基
17	環戊基	乙基	環己基甲基
18	乙基	乙基	環己基甲基
19	正-丙基	正-丙基	環戊基

五、發明說明 (6)

一般式 2a 之化合物可如先前技藝中製備一般式 (I) (Tenor 等人, Chem. Ber. Vol. 97 (1964) p. 1373- 1382) 之上述定義化合物中所述之方法製備, 在此提出供參考。

而且較好, 化合物 2 係選自安普羅芬林(enprofylline), 羅夫米粒(roflumilast), 亞瑞夫拉(ariflo)及 AWD-12-281 且本發明化合物 2 最佳者為 AWD-12-281 及上述式 2a 之化合物。

本發明範圍中前述 PDE-IV 抑制劑 2 之任何參考包含參考可能存在之其任一醫藥可接受之酸加成鹽。

可由 2 形成之生理上可接受酸加成鹽意指例如選自鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙酸、富馬酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或馬來酸之鹽之醫藥可接受之鹽。本發明化合物 2 之最佳鹽係選自乙酸鹽、鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽及甲烷磺酸鹽。

本發明 1 及 2 之醫藥結合物較好以吸入投藥。充填在適當膠囊(吸入劑)中之適當吸入粉末可使用適當之粉末吸入器投藥。相反的, 藥物可藉由使用適當之吸入氣溶膠使用。此等亦包含當作推進劑氣體用 HFA134a (亦已知為 TG134a)、HFA227 (亦已知為 TG227), 或其混合物。該藥物亦可使用含 1 及 2 之醫藥結合物之適當溶液吸入。

因此本發明之一目的係關於含 1 及 2 結合物之醫藥組合物。

本發明另一目的係關於含一或多種鹽 1 及一或多種化合物 2, 且視情況為其溶劑化物或水合物形式之醫藥組合物。而且, 活性物質可合併於單一至季中或含於二分開之調

五、發明說明 (7)

配物中。本發明較佳者為在單一製劑中含1及2之醫藥組合物。

本發明另一目的係關於除治療上有效量之1及2外，亦含醫藥可接受佐藥之醫藥組合物。本發明另一目的係關於除治療有效量之1及2外，未含任一種醫藥可接受佐藥之醫藥組合物。

本發明亦關於1及2在製備含治療上有效量之1及2，以治療呼吸道發炎及/或阻塞，尤其是氣喘或慢性阻塞性肺病(COPD)及其用於如肺部過度伸張以及過敏性或非過敏性鼻炎之醫藥組合物之應用。

本發明亦關於治療有效劑量之上述醫藥組合物1及2之結合物在治療呼吸道發炎及/或阻塞，尤其是氣喘或慢性阻塞性肺病(COPD)及其用於如肺部過度伸張以及過敏性或非過敏性鼻炎，藉由同時或連續投藥同時或連續之用途。

依本發明1及2之活性物質結合物，成分1及2可以以其對映體，對映體或消旋體之混合物形式存在。

二活性物質1及2在本發明活性物質結合劑中之比例為可變。活性物質1及2可能可以以其溶劑化物或水合物之形式存在。依所選用之化合物1及2，本發明範圍中可用之重量比可以隨各種化合物之不同分子量及其不同之效力為準而定。因此，本發明之醫藥結合之化合物1及2含量之重量比在1:300至50:1，較好為1:250至40:1。在含提多平(tiotropium)鹽當作化合物1之最佳醫藥結合物中，1及2之重量比最好在其中依帕多平(ipratropium)或提多平

五、發明說明 (8)

(tiotropium) 1'及2之含量比在 1:150 至 30:1 之間，且最好為 1:50 至 20:1 間。

例如，在不受本發明範圍限制下，本發明 1及2之較佳結合物可含下列重量比之提多平 (tiotropium) 1'及 PDE-IV 抑制劑 2：

1:80，1:79，1:78，1:77，1:76，1:75，1:74，1:73，1:72，
1:71，1:70，1:69，1:68，1:67，1:66，1:65，1:64，
1:63，1:62，1:61，1:60，1:59，1:58，1:57，1:56，1:55，
1:54，1:53，1:52，1:51，1:50；1:49；1:48；1:47；
1:46；1:45；1:44；1:43；1:42；1:41；1:40；1:39；1:38；
1:37；1:36；1:35；1:34；1:33；1:32；1:31；1:30；1:29；
1:28；1:27；1:26；1:25；1:24；1:23；1:22；1:21；1:20；
1:19；1:18；1:17；1:16；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。

含 1及2結合物之醫藥組合物一般係經投藥使得 1及2合併劑量在單一劑量中為 0.01 至 10000 微克，較好為 0.1 至 2000 微克，更好為 1 至 1500 微克，最好為 50 至 1200 微克。例如本發明之 1及2結合物含一定量之提多平 (tiotropium) 1'及 PDE-IV 抑制劑 2，使得每單一藥劑之總計量約為：100 微克，105 微克，110 微克，115 微克，120 微克，125 微克，130 微克，135 微克，140 微克，145 微克，150 微克，155 微克，160 微克，165 微克，170 微克，175 微克，180 微克

五、發明說明 (9)

， 185 微克， 190 微克， 195 微克， 200 微克， 205 微克， 210 微克， 215 微克， 220 微克， 225 微克， 230 微克， 235 微克， 240 微克， 245 微克， 250 微克， 255 微克， 260 微克， 265 微克， 270 微克， 275 微克， 280 微克， 285 微克， 290 微克， 295 微克， 300 微克， 305 微克， 310 微克， 315 微克， 320 微克， 325 微克， 330 微克， 335 微克， 340 微克， 345 微克， 350 微克， 355 微克， 360 微克， 365 微克， 370 微克， 375 微克， 380 微克， 385 微克， 390 微克， 395 微克， 400 微克， 405 微克， 410 微克， 415 微克， 420 微克， 425 微克， 430 微克， 435 微克， 440 微克， 445 微克， 450 微克， 455 微克， 460 微克， 465 微克， 470 微克， 475 微克， 480 微克， 485 微克， 490 微克， 495 微克， 500 微克， 505 微克， 510 微克， 515 微克， 520 微克， 525 微克， 530 微克， 535 微克， 540 微克， 545 微克， 550 微克， 555 微克， 560 微克， 565 微克， 570 微克， 575 微克， 580 微克， 585 微克， 590 微克， 595 微克， 600 微克， 605 微克， 610 微克， 615 微克， 620 微克， 625 微克， 630 微克， 635 微克， 640 微克， 645 微克， 650 微克， 655 微克， 660 微克， 665 微克， 670 微克， 675 微克， 680 微克， 685 微克， 690 微克， 695 微克， 700 微克， 705 微克， 710 微克， 715 微克， 720 微克， 725 微克， 730 微克， 735 微克， 740 微克， 745 微克， 750 微克， 755 微克， 760 微克， 765 微克， 770 微克， 775 微克， 780 微克， 785 微克， 790 微克， 795 微克， 800 微克， 805 微克， 810 微克， 815 微克， 820 微克， 825 微克， 830 微克， 835 微克， 840 微克

五、發明說明 (10)

， 845 微克， 850 微克， 855 微克， 860 微克， 865 微克， 870 微克， 875 微克， 880 微克， 885 微克， 890 微克， 895 微克， 900 微克， 905 微克， 910 微克， 915 微克， 920 微克， 925 微克， 930 微克， 935 微克， 940 微克， 945 微克， 950 微克， 955 微克， 960 微克， 965 微克， 970 微克， 975 微克， 980 微克， 985 微克， 990 微克， 995 微克， 1000 微克， 1005 微克， 1010 微克， 1015 微克， 1020 微克， 1025 微克， 1030 微克， 1035 微克， 1040 微克， 1045 微克， 1050 微克， 1055 微克， 1060 微克， 1065 微克， 1070 微克， 1075 微克， 1080 微克， 1085 微克， 1090 微克， 1095 微克， 1100 微克或類似的。上述每單一藥劑之建議劑量並不受實際所列值之限制，且所列之劑量僅列舉用。當然，上述數值偏差範圍在約 ± 2.5 微克之劑量亦包含於上述之值中。依此等劑量範圍，活性物質 1' 及 2 之重量比如上所列。

例如，在不受本發明範圍限制下，本發明 1 及 2 之結合物對各單一劑量可含一定量之提多平 (tiotropium) 1' 及 PDE-IV 抑制劑 2， 5 微克之 1' 及 25 微克之 2， 5 微克之 1' 及 50 微克之 2， 5 微克之 1' 及 100 微克之 2， 5 微克之 1' 及 200 微克之 2， 5 微克之 1' 及 300 微克之 2， 5 微克之 1' 及 400 微克之 2， 5 微克之 1' 及 500 微克之 2， 5 微克之 1' 及 600 微克之 2， 5 微克之 1' 及 700 微克之 2， 5 微克之 1' 及 800 微克之 2， 5 微克之 1' 及 900 微克之 2， 5 微克之 1' 及 1000 微克之 2， 10 微克之 1' 及 25 微克之 2， 10 微克之 1' 及 50 微克之 2， 10 微克之 1' 及 100 微克之 2， 10 微克之 1' 及 200 微克之 2， 10 微克之 1' 及

五、發明說明 (11)

300 微克之 2，10 微克之 1' 及 400 微克之 2，10 微克之 1' 及 500 微克之 2，10 微克之 1' 及 600 微克之 2，10 微克之 1' 及 700 微克之 2，10 微克之 1' 及 800 微克之 2，10 微克之 1' 及 900 微克之 2，10 微克之 1' 及 1000 微克之 2，18 微克之 1' 及 25 微克之 2，18 微克之 1' 及 50 微克之 2，18 微克之 1' 及 100 微克之 2，18 微克之 1' 及 200 微克之 2，18 微克之 1' 及 300 微克之 2，18 微克之 1' 及 400 微克之 2，18 微克之 1' 及 500 微克之 2，18 微克之 1' 及 600 微克之 2，18 微克之 1' 及 700 微克之 2，18 微克之 1' 及 800 微克之 2，18 微克之 1' 及 900 微克之 2，18 微克之 1' 及 1000 微克之 2，20 微克之 1' 及 25 微克之 2，20 微克之 1' 及 50 微克之 2，20 微克之 1' 及 100 微克之 2，20 微克之 1' 及 200 微克之 2，20 微克之 1' 及 300 微克之 2，20 微克之 1' 及 400 微克之 2，20 微克之 1' 及 500 微克之 2，20 微克之 1' 及 600 微克之 2，20 微克之 1' 及 700 微克之 2，20 微克之 1' 及 800 微克之 2，20 微克之 1' 及 900 微克之 2，20 微克之 1' 及 1000 微克之 2，36 微克之 1' 及 25 微克之 2，36 微克之 1' 及 50 微克之 2，36 微克之 1' 及 100 微克之 2，36 微克之 1' 及 200 微克之 2，36 微克之 1' 及 300 微克之 2，36 微克之 1' 及 400 微克之 2，36 微克之 1' 及 500 微克之 2，36 微克之 1' 及 600 微克之 2，36 微克之 1' 及 700 微克之 2，36 微克之 1' 及 800 微克之 2，36 微克之 1' 及 900 微克之 2，36 微克之 1' 及 1000 微克之 2，40 微克之 1' 及 25 微克之 2，40 微克之 1' 及 50 微克之 2，40 微克之 1' 及 100 微克之 2，40 微克之 1' 及 200 微克之 2，40 微克之 1' 及 300 微克之 2，40 微克之 1' 及 400 微克之 2，40 微克

五、發明說明 (12)

之1'及500微克之2，40微克之1'及600微克之2，40微克之1'及700微克之2，40微克之1'及800微克之2，40微克之1'及900微克之2，40微克之1'及1000微克之2的管理。

若使用其中之1為提多平(tiotropium)溴化物之活性物質結合物當作本發明1及2之較佳結合物，則列舉之上述每單一藥劑投藥之活性物質1'及2之劑量相當於下列每單一藥劑投藥之1及2之量：6微克之1及25微克之2，6微克之1及50微克之2，6微克之1及100微克之2，6微克之1及200微克之2，6微克之1及300微克之2，6微克之1及400微克之2，6微克之1及500微克之2，6微克之1及600微克之2，6微克之1及700微克之2，6微克之1及800微克之2，6微克之1及900微克之2，6微克之1及1000微克之2，12微克之1及25微克之2，12微克之1及50微克之2，12微克之1及100微克之2，12微克之1及200微克之2，12微克之1及300微克之2，12微克之1及400微克之2，12微克之1及500微克之2，12微克之1及600微克之2，12微克之1及700微克之2，12微克之1及800微克之2，12微克之1及900微克之2，12微克之1及1000微克之2，21.7微克之1及25微克之2，21.7微克之1及50微克之2，21.7微克之1及100微克之2，21.7微克之1及200微克之2，21.7微克之1及300微克之2，21.7微克之1及400微克之2，21.7微克之1及500微克之2，21.7微克之1及600微克之2，21.7微克之1及700微克之2，21.7微克之1及800微克之2，21.7微克之1及900微克之2，21.7微克之1及1000微克之2，24.1微克之1

五、發明說明 (13)

及 25 微克之 2，24.1 微克之 1 及 50 微克之 2，24.1 微克之 1 及 100 微克之 2，24.1 微克之 1 及 200 微克之 2，24.1 微克之 1 及 300 微克之 2，24.1 微克之 1 及 400 微克之 2，24.1 微克之 1 及 500 微克之 2，24.1 微克之 1 及 600 微克之 2，24.1 微克之 1 及 700 微克之 2，24.1 微克之 1 及 800 微克之 2，24.1 微克之 1 及 900 微克之 2，24.1 微克之 1 及 1000 微克之 2，43.3 微克之 1 及 25 微克之 2，43.3 微克之 1 及 50 微克之 2，43.3 微克之 1 及 100 微克之 2，43.3 微克之 1 及 200 微克之 2，43.3 微克之 1 及 300 微克之 2，43.3 微克之 1 及 400 微克之 2，43.3 微克之 1 及 500 微克之 2，43.3 微克之 1 及 600 微克之 2，43.3 微克之 1 及 700 微克之 2，43.3 微克之 1 及 800 微克之 2，43.3 微克之 1 及 900 微克之 2，43.3 微克之 1 及 1000 微克之 2，48.1 微克之 1 及 25 微克之 2，48.1 微克之 1 及 50 微克之 2，48.1 微克之 1 及 100 微克之 2，48.1 微克之 1 及 200 微克之 2，48.1 微克之 1 及 300 微克之 2，48.1 微克之 1 及 400 微克之 2，48.1 微克之 1 及 500 微克之 2，48.1 微克之 1 及 600 微克之 2，48.1 微克之 1 及 700 微克之 2，48.1 微克之 1 及 800 微克之 2，48.1 微克之 1 及 900 微克之 2，48.1 微克之 1 及 1000 微克之 2。

若使用其中之 1 為提多平 (tiotropium) 溴化物單水合物之活性物質結合物當作本發明 1 及 2 之較佳結合物，則之前列舉之上述每單一藥劑投藥之活性物質 1 及 2 之劑量相當於下列每單一藥劑投藥之 1 及 2 之量：6.2 微克之 1 及 25 微克之 2，6.2 微克之 1 及 50 微克之 2，6.2 微克之 1 及 100 微克之 2，6.2 微克之 1 及 200 微克之 2，6.2 微克之 1 及 300 微克之

五、發明說明 (14)

2，6.2 微克之 1 及 400 微克之 2，6.2 微克之 1 及 500 微克之 2，
6.2 微克之 1 及 600 微克之 2，6.2 微克之 1 及 700 微克之 2，
6.2 微克之 1 及 800 微克之 2，6.2 微克之 1 及 900 微克之 2，
6.2 微克之 1 及 1000 微克之 2，12.5 微克之 1 及 25 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 50 微克之 2，12.5 微克之 1 及 100 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 200 微克之 2，12.5 微克之 1 及 300 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 400 微克之 2，12.5 微克之 1 及 500 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 600 微克之 2，12.5 微克之 1 及 700 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 800 微克之 2，12.5 微克之 1 及 900 微克之 2，
12.5 微克之 1 及 1000 微克之 2，22.5 微克之 1 及 25 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 50 微克之 2，22.5 微克之 1 及 100 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 200 微克之 2，22.5 微克之 1 及 300 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 400 微克之 2，22.5 微克之 1 及 500 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 600 微克之 2，22.5 微克之 1 及 700 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 800 微克之 2，22.5 微克之 1 及 900 微克之 2，
22.5 微克之 1 及 1000 微克之 2，25 微克之 1 及 25 微克之 2，
25 微克之 1 及 50 微克之 2，25 微克之 1 及 100 微克之 2，25
微克之 1 及 200 微克之 2，25 微克之 1 及 300 微克之 2，25 微
克之 1 及 400 微克之 2，25 微克之 1 及 500 微克之 2，25 微克
之 1 及 600 微克之 2，25 微克之 1 及 700 微克之 2，25 微克之
1 及 800 微克之 2，25 微克之 1 及 900 微克之 2，25 微克之 1
及 1000 微克之 2，45 微克之 1 及 25 微克之 2，45 微克之 1 及
50 微克之 2，45 微克之 1 及 100 微克之 2，45 微克之 1 及 200
微克之 2，45 微克之 1 及 300 微克之 2，45 微克之 1 及 400 微

五、發明說明 (15)

克之2，45微克之1及500微克之2，45微克之1及600微克之2，45微克之1及700微克之2，45微克之1及800微克之2，45微克之1及900微克之2，45微克之1及1000微克之2，50微克之1及25微克之2，50微克之1及50微克之2，50微克之1及100微克之2，50微克之1及200微克之2，50微克之1及300微克之2，50微克之1及400微克之2，50微克之1及500微克之2，50微克之1及600微克之2，50微克之1及700微克之2，50微克之1及800微克之2，50微克之1及900微克之2或50微克之1及1000微克之2。

本發明1及2之活性物質結合劑較好以吸入投藥。因此，成分1及2須製成適於吸入之形式。吸入製劑包含可吸入粉末、含推進劑之劑量氣溶膠或不含推進劑之可吸入溶液。含活性物質1及2結合劑知本發明可吸入粉末可包含活性物質本身，或活性物質與生理上可接受佐藥之混合物。本發明之範圍中，不含推進劑之可吸入溶液一詞亦包含濃縮液或可立即使用之無菌可吸入溶液。本發明之製劑可在一調配物中或在二分離之調配物中含活性物質1及2之結合劑。可用在本發明範圍中知此等調配物再說明書之下一部份中會更詳細敘述。

A) 含本發明活性物質1及2結合物之可吸入粉末：

本發明之可吸入粉末可含1及2本身，或其與適當生理可接受佐藥之預混合物。

若活性物質1及2係與生理上可接受佐藥以預混合物存在，則可使用下列生理可接受佐藥，以製備本發明之此等

五、發明說明 (16)

可吸入粉末：單糖(例如葡萄糖或樹膠醛糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麥芽糖)、寡-及多糖(例如葡萄聚糖)、多元醇(例如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇)、鹽(例如氯化鈉、碳酸鈣)或此等佐藥相互之混合物。較好使用單-或二糖，最好使用乳糖或葡萄糖，但並不排除使用其水合物之形式。針對本發明之目的，最佳之佐藥為乳糖，氮最好者為乳糖之單水合物。

本發明可吸入粉末之範圍中，佐藥之粒徑最大範圍達到250微米，較好在10至150微米間，且較好為15至80微米。有時可適量添加平均粒徑在1至9微米之更係為佐藥份於上述佐藥中。此等更係為佐藥亦選自上述可能之佐藥。最後，為製備本發明之可吸入粉末，佐藥混合物中可添加微米化活性物質1及2，且較好平均粒徑為0.5至10微米，更好為1至5微米。研磨及微米化，最後使成分混合在一起之製備本發明可吸入粉末之方法為先前技藝已知者。本發明之可吸入粉末可以以含1或2之單一粉末狀混合物之形式，或僅含1或2之分離可吸入粉末之形式製備及投藥。

本發明之可吸入粉末可使用先前技藝已知之吸入器投藥。除1及2外，含生理上可接受佐藥之本發明可吸入粉末可藉由例如自使用US 4570630A中所述之測量室供給輸送單一藥劑之吸入器投藥，或DE 36 25 685 A中所樹脂其他方式投藥。較好，除1及2外，含生理上可接受佐藥之本發明可吸入粉末係充填於膠囊中(製成所謂的吸入劑)，該膠

五、發明說明 (17)

囊係用於例如 WO 94/28958 中所述之吸入器中。

吸入劑中使用本發明醫藥組合物之最佳吸入器如圖 1 中所示。

吸入膠囊中之粉末狀醫藥組合物用之吸入器 (Handyhaler) 之特點為含二個窗 2 之外殼 1、具有空氣入口且裝置經過過濾室 4 固定之濾網 5 之座 3，與座 3 相連之吸入室 6，且其上之按鈕 8 裝置二個尖針 7 及對彈簧 8 為可移動之槓，及與外殼 1 相連之口 12，經過軸心 10 之槓 3 及蓋 11 可輕彈開或關閉。

若本發明之可吸入粉末充填於膠囊 (吸入器) 中用於上述之較佳用途，則各膠囊之充填量應為每膠囊 1 至 30 毫克，較好 3 至 20 毫克，更好 5 至 10 毫克之可吸入粉末。依據本發明，各單一劑量之各膠囊含合併或分離之前述 1' 及 2 之藥劑。

B) 含活性物質 1 及 2 之結合物之推進劑氣體驅動之吸入氣溶膠：

本發明含推進劑氣體之吸入氣溶膠可含溶於推進劑氣體中或分散形式之物質 1 及 2，1 及 2 可存在於分離之調配物中或單一製劑中，其中之 1 及 2 可全部溶解，全部分散或僅一成分溶解其他則分散。可用於製備本發明吸入氣溶膠之推進劑氣體為技藝中已知。適當之推進劑氣體係選自煙，如正-丙烷、正-丁烷或異丁烷，及鹵基煙，較好為甲烷、乙烷、丙烷、丁烷；環丙烷或環丁烷之氟化衍生物。上述之推進劑氣體可單獨使用或以混合物使用。最佳之推

五、發明說明 (18)

進劑氣體為選自 TG134a、TG227 及其混合物之鹵化烷衍生物。

本發明之推進劑驅動吸入氣溶膠亦可含其他成分，如共溶劑、安定劑、界面活性劑、抗氧化劑、潤滑劑及 pH 調節劑。所有此等成分均為技藝中已知。

本發明含推進劑氣體之吸入氣溶膠可含達 5 wt% 之活性物質 1 及 / 或 2。本發明之氣溶膠含例如 0.002 至 5 wt%、0.01 至 3 wt%、0.015 至 2 wt%、0.1 至 2 wt%、0.5 至 2 wt%、或 0.5 至 1 wt% 之活性物質 1 及 / 或 2。

若活性物質 1 及 / 或 2 係以分散形式存在，則活性物質顆粒之平均粒徑達到 10 微米，較好為 0.1 至 5 微米，且更好為 1 至 5 微米。

上述本發明之推進劑驅動之氣溶膠可使用技藝中已知之吸入器投藥 (MDIs=劑量之藥劑吸入器)。因此，本發明另一目的係關於前述與一種或多種適於此等氣溶膠投藥用之吸入器併用之推進劑驅動氣溶膠形式醫藥組合物。另外，本發明亦關於一種吸入器，其特徵為含有本發明前述含推進劑氣體之氣溶膠。本發明亦關於裝置適當之閥，且可用於適當之吸入器中，且含上述之本發明含推進劑氣體之吸入氣溶膠之藥包。適當之藥包及以本發明之含推進劑氣體之可吸入氣溶膠充填該藥包之方法均為先前技藝中已知者。

C) 含本發明活性物質 1 及 2 結合物之不含推進劑之可吸入溶液或懸浮液：

五、發明說明 (19)

本發明活性物質結合物之應用中最好使用不含推進劑可吸入溶液或懸浮液之形式。所用之溶劑可為水性或醇類，較好為乙醇溶液。溶劑可為水本身或水與乙醇之混合物。乙醇相較於水之相對比例並不受限，但最大達70體積%，更好達60體積%，最好達30體積%。其餘體積係由水組成。含1及2(分開或合併)之溶液或懸浮液係使用適當之酸調整為pH2至7，且較好為2至5。pH可使用選自無機或有機酸之酸調整。適用之無機酸之實例包含鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及/或磷酸。最適用之有機酸實例包含抗壞血酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、馬來酸、丁二酸、富馬酸、乙酸、甲酸及/或丙酸等。最佳之無機酸為鹽酸及硫酸。亦可能使用之酸為已經與活性物質之一形成酸加成鹽之酸。有機酸中較佳者為抗壞血酸、富馬酸及檸檬酸。若需要，亦可使用上述酸之混合物，尤其是當具有除其酸化性質以外之其他性質之酸時，例如加味、抗氧化劑或錯合劑檸檬酸或抗壞血酸。依據本發明，較好使用鹽酸調整pH。

依據本發明，添加乙底酸(EDTA)或其已知鹽之一(乙底酸鹽)當作安定劑或錯合劑在本調配物中並非必須。其他具體例可含該化合物或此等化合物。較佳具體例中，以乙底酸鈉為準之含量低於100毫克/100毫升，較好低於50毫克/100毫升，且最好低於20毫克/100毫升。通常，較佳之可吸入溶液中乙底酸鈉之含量為0至10毫克/100毫升。

本發明之不含推進劑可吸入溶液中可添加共溶劑及/或

五、發明說明 (20)

其他佐劑。較佳之共溶劑為含羥機或其他極性基者，例如醇~尤其是異丙醇，二醇~尤其是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚、甘油、聚氧伸乙基醇及聚氧伸乙基脂肪酸酯。本文中之佐劑及添加劑一詞代表並非活性物質，但可以與活性物質調配於醫藥上適用之溶劑中，以改善活性物質調配物性質之醫藥可接受物質。較好，此等物質並不具有醫藥作用，或不具有所需之治療，沒有明顯或至少沒有不必要之醫藥作用。佐劑及添加劑包含例如界面活性劑，如大豆卵磷脂、油酸、山梨糖醇酯，如聚山梨糖醇酯、聚乙烯基吡咯啉酮，其他安定劑、錯合劑、可保證或延長最終醫藥組合物之儲存時間之抗氧化劑及/或防腐劑，加味劑、維他命及/或技藝中已知之其他添加劑。添加劑亦包含醫藥可接受之鹽如氯化鈉作為等滲壓劑。

較佳之佐藥包含抗氧化劑如抗壞血酸，其條件為並不用於調整pH，維他命A、維他命E、生育酚及類似之維他命及在人體內產生之前維他命。

防腐劑可用於保護調配物免於受病原體污染。適當之防腐劑為技藝中已知者，尤其是十四基吡啶氯化物，氯化苄烷銨或苯甲酸或苯甲酸鹽，如技藝中已知濃度之苯甲酸鈉。上述之防腐劑濃度較好達50毫克/100毫升，更好為5至20毫克/100毫升。

較佳調配物除溶劑水及活性物質1及2之結合物外，可僅含氯化苄烷銨及乙底酸鈉。另一較佳具體例中，並不合乙底酸鈉。

五、發明說明 (21)

本發明不含推進劑之可吸入溶液尤其使用可使小量之液體調配物於治療藥劑終於數秒內霧化，產生適用於治療性吸入之吸入器投藥。本發明之範圍中，較佳之吸入器為其中較好在一次噴霧作用中可使低於100微升，較好低於50微升，更好低於10至30微升之活性物質溶液霧化，形成平均粒徑低於20微米，較好低於10微米，使得氣溶膠之可吸入部分相當治療用活性量之吸入器。

吸入用之劑量液體醫藥組合物之不含推進劑之輸送類裝置係敘述於例如國際專利申請案 WO 91/14468 以及 WO 97/12687 (尤其是圖 6a 及 6b)。本文中所述之霧化器(裝置)已知之名稱為 Respimat®。

霧化器(Respimat®)可有利的用於製造含活性物質 1 及 2 之結合物之本發明可吸入氣溶膠。因為其圓筒形且使用之尺寸低於9至15公分長及2至4公分寬，因此病患可隨身攜帶該裝置。霧化器使用高壓經過小噴嘴使一定體積之醫藥調配物噴霧，因此產生可吸入氣溶膠。

較佳之霧化器基本上包含上外殼部分、泵浦外殼、噴嘴、鎖定機構、彈簧外殼、彈簧及儲存容器，其特徵為

-- 固定在上外殼部分，且其一端包括具有噴嘴或噴嘴排列之噴嘴體之泵浦外殼，

-- 具有閥體之中空插拔器，

-- 其中固定中空插拔器且位在上外殼部份中之動力噴出凸緣，

-- 位於上外殼部分之鎖機制，

五、發明說明 (22)

--其中含彈簧之彈簧外殼，其係以旋轉軸承可旋轉的裝置在上外殼部分上、

--依軸向方向裝置在彈簧外殼上之底下外殼部分。

具有閥體之中空插入器相當於WO 97/12687中揭示之裝置。其係部分突起於泵浦外殼之圓筒中。且在圓筒中軸向移動。尤其參考圖1至4，尤其是圖3，且敘述相關之部分。具有閥體之中空插入器之插入壓力在彈簧啓動時，以高壓端測量之活性物質溶液之量，在流體上為5至60 Mpa(約50至600巴)，較好為10至60 Mpa(約100至600巴)。較佳肢體基為10至50微升，但最佳之體積為10至20微升，且最佳肢體基為15微升。

閥體最好裝置在面對閥體之中空插入器端處。

噴嘴體中之噴嘴較好為微結構，亦即以微技術製造。微結構閥體係揭示於例如WO-94/07607中，該參考列為本申請案之內文，尤其是其中之圖1及其伴隨之敘述。

閥體包含例如緊密結合在一起之兩片玻璃及/或矽，且其至少一面具有一或多道連接噴嘴入口端及噴嘴出口端之微結構溝槽。噴嘴出口端處具有至少一圖形或非圓形開口，2至10微米深及5至15微米寬，深度較好為4.5至6.5微米，且長度較好為7至9微米。

對於許多噴嘴開口，較好為2個，噴嘴體中噴嘴之噴霧方向可相互平行延伸，或相互間沿著噴嘴開口之方向傾斜。出口端處具有至少二噴嘴開口之噴嘴體中，噴佈之方向相互間之角度可為20至160°，較好為60至150°，且最好為80至100°。噴嘴開口之排列之距離較好為10至200微米，

五、發明說明 (23)

更好之距離為10至100微米，且最佳之距離為30至70微米。噴霧之方向因此會在噴嘴開口之附近。

液體醫藥製劑以進入壓力達600巴，較好達200至300巴衝擊噴嘴體，且經過噴嘴開口霧化成可吸入氣溶膠。氣溶膠之較佳顆粒或液滴尺寸達20微米，且較好為3至10微米。

鎖定基購含彈簧，且較好為圓筒形螺旋壓縮彈簧，用於儲存機械能量。彈簧在粉末釋出凸緣上當作啓動組件，其動作係藉由所動組件之位置而定。粉末釋出凸緣之移動受上及下阻子之限制。彈簧較好經由粉末漸增之齒輪，例如螺旋驅動齒輪，藉由外部扭力(其係在上外殼部分反向旋轉至較低外殼部份中之螺旋外殼時產生)偏斜。此情況下，上外殼部分及粉末釋出凸緣具有單一或多重V形齒輪。

使鎖定表面咬合之鎖定組件係以環狀繞著粉末釋出凸緣排列。其包含例如本質上可輕易彈性變形之塑膠或金屬環。該環係以與霧化器軸心呈直角平面排列。彈簧偏斜後，鎖定組件之咬定表面移到粉末釋出凸緣之路徑中，且可防止彈簧鬆弛。鎖定組件係藉由按鈕啓動。啓動按鈕與鎖定組件相連或結合。為使鎖定機構啓動，啓動按鈕係平行移到環狀平面上，且較好移入霧化器中，此將造成可變形之環在環狀平面中變形。鎖定機構構造之細節列於WO 97/20590中。

較低外殼部分係軸向推向彈簧外殼，且蓋住裝設，栓之驅動及液體之儲存容器。

五、發明說明 (24)

當霧化器啓動時，上外殼部分相對於下外殼部分轉動，使下外殼部分帶動彈簧外殼。彈簧因此經壓縮且藉由螺旋推進齒輪偏斜，且使鎖定機構自動的咬合。旋轉角度較好為全部組件部分之360度，例如180度。當彈簧偏斜之同時，上外殼部分之粉末釋出部分沿著既定之距離移動，中空插入器推入泵浦外殼中之圓筒中，因此將部分流體吸出儲存容器外，且進入噴嘴前方之高壓室中。

若需要，許多含欲霧化流體之可互換儲存容器可一個接著一個推入霧化器中，且連續使用。儲存容器含本發明之水性氣溶膠製劑。

氣化製成係藉由緩慢得壓著啓動按鈕啓動。因此，鎖定機構開啓粉末釋出組件之途徑。偏斜之彈簧將插入氣壓入泵浦外殼之圓筒中。流體係以霧化形式離開霧化器之噴嘴。

構造之其他細節敘述於PCT申請案WO 97/12683及WO 97/20590中，均在此提出供參考。

霧化器之組件係由適用於其目的之物質製成。霧化器之外殼及若使其操作，其他組件較好係由塑膠以例如射出膜製成。針對機械目的，係使用生理上安全之材料。

該專利申請案附加之圖2a/b(其係與WO 97/12687之圖6a/b相同)顯示可有利的用於吸入本發明水性溶膠製劑之霧化器(Respimat[®])。

圖2a顯示具有彈簧偏斜之霧化器縱軸段，且圖2b顯示經過具有彈簧鬆弛霧化器之縱向段。

五、發明說明 (25)

上外殼部分(51)含裝置在霧化器噴嘴之支撐器(53)之一端上之泵浦外殼(52)。支撐器為噴嘴主體(54)及過濾器(55)。中空插入器(57)固定在部分突起於泵浦外殼圓筒中之鎖定機構之粉末釋出凸緣(56)。其終端處，中空插入器攜帶閥體(58)。中空插入器係藉由密封器(59)密封。上外殼之內部為阻子(60)，當彈簧鬆弛時會使其上與粉末釋出凸緣相接。粉末釋出凸緣尚為阻子(61)，當彈簧偏斜時會使其上與粉末釋出凸緣相接觸。彈簧偏斜後，鎖定組件(62)在上外殼部分中之阻子(61)及支撐材(63)之間移動。啓動按鈕(64)係與鎖定組件相連。上外殼部分在開口(65)中終止，且以可置於其上之保護蓋(66)密封。

具有壓縮彈簧(68)之彈簧外殼(67)係以咬緊架(69)及旋轉軸承可旋轉的裝置在上外殼部分上。下外殼部分(70)推向彈簧外殼之上。彈簧外殼之內部為欲霧化流體(72)之可互換容器(71)。儲存容器係以阻子(73)密封，中空插入器係經由該阻子突起於儲存容器中，且其中端浸泡於流體(活性物質溶液供給)中。

機械台之插稍(74)係裝置在彈簧外殼之蓋中。面向上外殼部分之插稍終端處為驅動翼(75)。滑動器(76)係位在插稍之上。

上述之霧化器適合使本發明之氣溶膠製劑霧化，產生適合吸入之氣溶膠。

若使用上述之方法(Respimat®)使本發明之調配物霧化，

五、發明說明 (26)

則輸送之量相當於定義之量，且其誤差不超過25%，較好20%之該量至少為97%，較好至少98%吸入器之所有操作（噴霧啓動）。較好，5至30毫克之調配物，最好5至20毫克之調配物係以定義之量在各啓動下輸送。

然而，本發明之調配物亦藉由吸入器霧化，而非上述例如噴射流吸入器或其他靜態霧化器。

因此，本發明另一目的係關於如上述與適於該調配物投藥，較好與Respimat[®]併用之裝置併用之上述佈含推進劑之可吸入溶液或懸浮液。較好，本發明係關於特徵為本發明活性物質1及2之結合物與已知名稱為Respimat[®]之裝置併用之不含推進劑可吸入溶液或懸浮液。另外，本發明亦關於上述吸入裝置，較好為Respimat[®]，其特徵為期含之前所述本發明之不含推進劑之可吸入溶液或懸浮液。

本發明之不含推進劑可吸入溶液或懸浮液可為濃縮液或可立即使用之無菌可吸入溶液或懸浮液，以及上述用於Respimat[®]之溶液或懸浮液。可立即使用之調配物可藉由例如添加等滲透壓食鹽水溶液，自濃縮液製備。可立即使用之無菌調配物可使用藉由超音波，或以文氏原理或其他原理產生之壓縮空氣產生可吸入器溶膠之能量操作固定式或可攜帶型霧化器投藥。

因此，本發明另一目的係關於如之前所述濃縮液亦可立即使用之無菌調配物形式，且與適於溶液投藥用之裝置併用之不含推進劑可吸入溶液或懸浮液，其特徵為該裝置為藉由超音波或以文氏原理或其他原理產生壓縮空氣產生可

五、發明說明 (27)

吸入氣溶膠之能量操作自由放置或可攜帶型霧化器。

下列實例用於更詳細說明本發明，但並非使用實例之下列具體例限制本發明之範圍。

起始物質提多平(tiotropium) 溴化物：

下列調配物實例中所用之提多平(tiotropium) 溴化物可如歐洲專利申請案418 716 A1中所述般製備。

為製備本發明可吸入粉末，亦可使用結晶狀提多平(tiotropium) 溴化物單水合物。結晶狀提多平(tiotropium) 溴化物單水合物可以以下述之方法製備。

將15.0公斤之提多平(tiotropium) 溴化物置於單反應槽中之25.7公斤水中。使混合物加熱至80-90°C，且恆溫攪拌直到形成透明溶液為止。將經水潤濕之活性碳(0.8公斤)懸浮於4.4公斤水中，且將該混合物添加於含提多平(tiotropium) 溴化物之溶液中，且以4.3公斤水洗滌所得混合物。因此獲得之混合物在80-90°C下至少攪拌15分鐘，接著經過加熱過濾器過濾，且裝置欲加熱製內溫為70°C。以8.6公斤水洗滌過濾器。使裝置之內容物在3-5°C下每20分鐘冷卻，至溫度20-25°C。使用冷卻水將裝置進一步冷卻至10-15°C，且再攪拌至少一小時，使結晶完全。使用吸氣過濾乾燥機單離結晶，單離之結晶漿料以9升之冷卻水(10-15°C)及冷卻丙酮(10-15°C)洗滌。所得結晶在25°C氮氣流中烘乾2小時。

產率：13.4公斤提多平(tiotropium) 溴化物單水合物(理論

五、發明說明 (28)

之86%)。

因此獲得之結晶狀提多平(tiotropium)溴化物單水合物以已知方法微米化，以製備平均粒徑相當於本發明說明述形式之活性物質。

調配物之實例A)可吸入粉末：

1)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物	21.7
AWD-12-281	200
乳糖	4778.3
合計	5000

2)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物	21.7
AWD-12-281	125
乳糖	4853.3
合計	5000

五、發明說明 (29)

3)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物 × H ₂ O	22.5
AWD-12-281	250
乳糖	4727.5
合計	5000

4)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物	21.7
AWD-12-281	250
乳糖	4728.3
合計	5000

5)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物 × H ₂ O	22.5
AWD-12-281	495
乳糖	4482.5
合計	5000

五、發明說明 (30)

6)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物	21.7
AWD-12-281	400
乳糖	4578.3
合計	5000

7)

成分	微克每膠囊
提多平(tiotropium)溴化物 × H ₂ O	22.5
式2a之化合物	250
乳糖	4727.5
合計	5000

B) 吸入用含推進劑氣體之氣溶膠

1) 懸浮液氣溶膠：

成分	Wt-%
提多平(tiotropium)溴化物	0.015
AWD-12-281	0.066
大豆卵磷脂	0.2
TG134a : TG227=2 : 3	添加至100

五、發明說明 (31)

2) 懸浮液氣溶膠：

成分	Wt-%
提多平(tiotropium)溴化物	0.029
AWD-12-281	0.033
無水乙醇	0.5
甲烷磺酸異丙酯	0.1
TG227	添加至100

3) 懸浮液氣溶膠：

成分	Wt-%
提多平(tiotropium)溴化物	0.029
AWD-12-281	0.033
無水乙醇	0.5
甲烷磺酸異丙酯	0.1
TG227	添加至100

4) 懸浮液氣溶膠：

成分	Wt-%
提多平(tiotropium)溴化物	0.029
AWD-12-281	0.033
無水乙醇	0.5
甲烷磺酸異丙酯	0.1
TG227	添加至100

四、中文發明摘要(發明之名稱：以抗膽鹼能藥及PDE-IV抑制劑為基礎之新穎醫藥組合物)

本發明係關於一種以抗膽鹼能藥及PDE-IV抑制劑為基礎之新穎醫藥組合物，其製法及其在治療呼吸道疾病上之應用。

英文發明摘要(發明之名稱："NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGICS AND PDE-IV INHIBITORS")

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions based on anticholinergics and PDE-IV inhibitors, processes for preparing them and their use in the treatment of respiratory tract diseases.

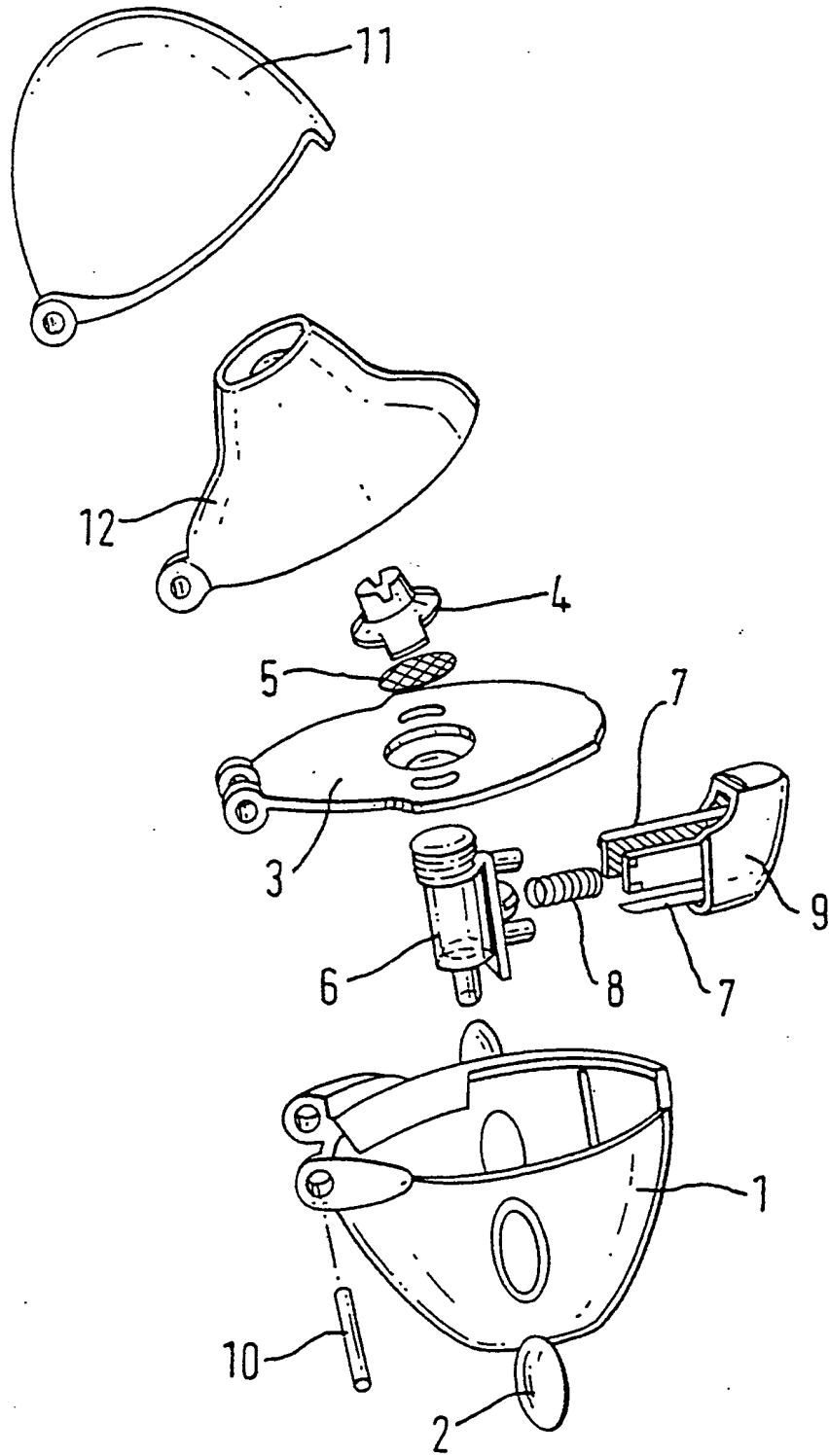


圖 1

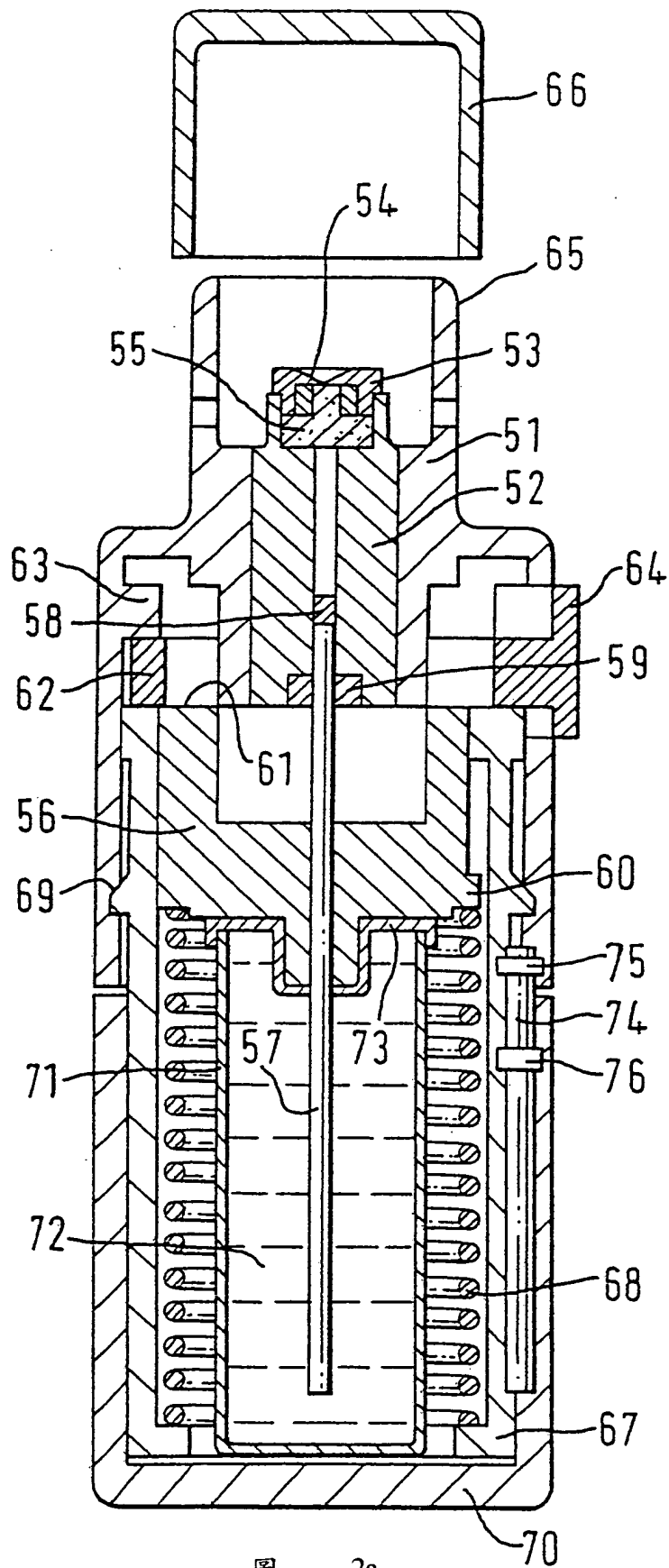


圖 2a

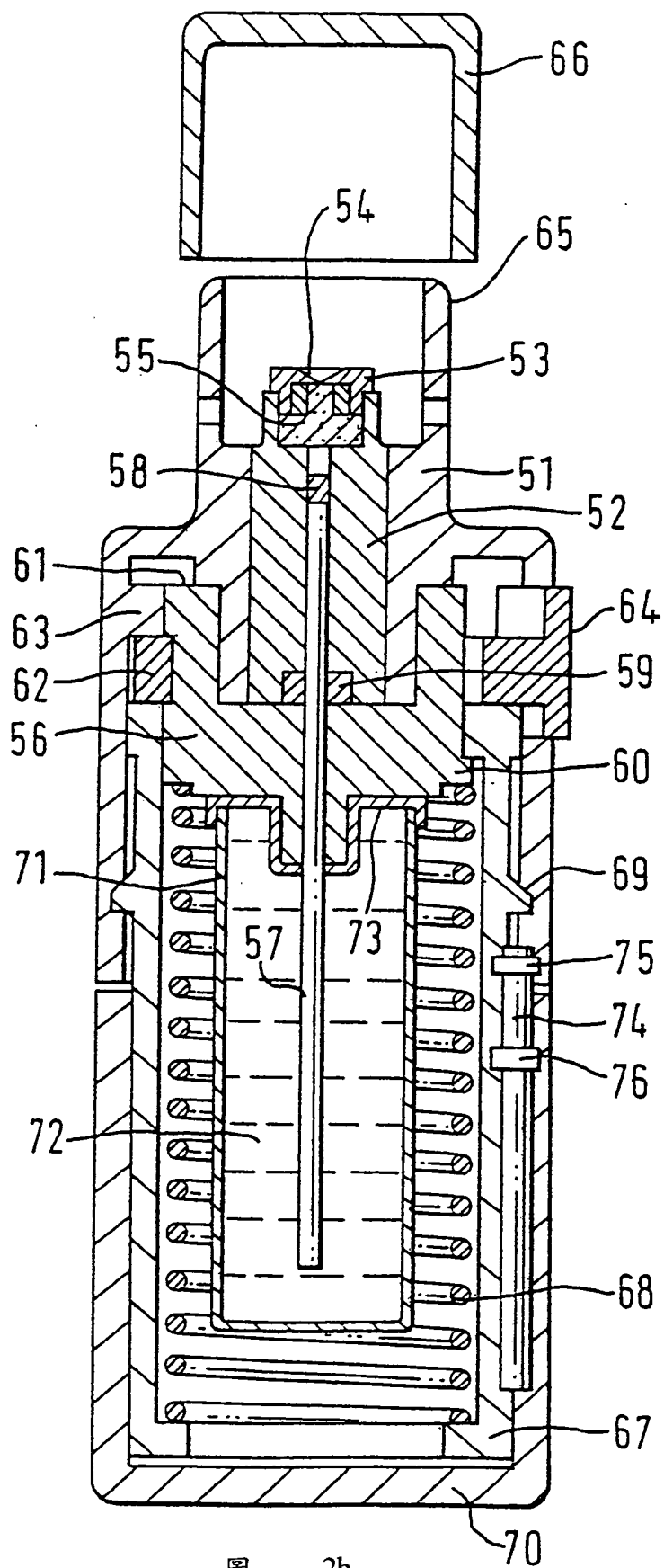


圖 2b

公告本

92年4月15日 修正 補充
A4
C4

申請日期	91.3.6
案 號	091104144
類 別	A61K 31/27

中文說明書替換頁(92年4月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
~~新 型~~

一、發明名稱	中 文	以抗膽鹼能藥及PDE-IV抑制劑為基礎之新穎醫藥組合物
	英 文	"NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGICS AND PDE-IV INHIBITORS"
二、發明人	姓 名	1. 麥克 派瑞 MICHEL PAIRET 2. 克里斯多夫 約翰 蒙特古 靡米迪 CHRISTOPHER JOHN MONTAGUE MEADE 3. 麥克 P. 派伯 MICHAEL P. PIEPER
	國 籍	1. 法國FRENCH 2. 英國BRITISH 3. 德國GERMANY
	住、居所	1. 德國斯壯堡市奧古斯都-葛拉街22號 AUGUST-GERLACH-STR. 22, 55442 STROMBERG/GERMANY 2. 德國賓根市伯格街104號 BURGSTRASSE 104, 55411 BINGEN/GERMANY 3. 德國殷格翰市瑟斯妥街108號 SELZTALSTR. 108, 55218 INGELHEIM/GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商百靈佳殷格翰製藥公司 BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
	國 籍	德國GERMANY
	住、居所 (事務所)	德國殷格翰市D-55216賓格街173號 BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM/GERMANY
	代 表 人 名 姓	1. 漢茲 哈蒙 HEINZ HAMMANN 2. 狄特 勞汀 DIETER LAUDIEN

56791

裝
訂
線

五、發明說明 (32)

5) 懸浮液氣溶膠：

成分	Wt-%
提多平(tiotropium)溴化物	0.029
式2a之化合物	0.033
無水乙醇	0.5
甲烷磺酸異丙酯	0.1
TG227	添加至100

圖式簡單說明

圖 1、2 a 及 2 b 顯示可藉以施用本發明組合物之吸入器態樣。

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種治療呼吸道疾病之可吸入粉末組合物，其包含提多平(tiotropium)鹽及一種PDE-IV抑制劑作為活性成分，且與選自葡萄糖、阿拉伯糖、乳糖、蔗糖或麥芽糖之醫藥可接受賦形劑併用，其中該PDE-IV抑制劑係 roflumilast。
2. 如申請專利範圍第1項之可吸入粉末組合物，其中該提多平鹽係以氯化物、溴化物、碘化物、甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽之形式存在。
3. 如申請專利範圍第2項之可吸入粉末組合物，其中該提多平鹽係以溴化物之形式存在。
4. 如申請專利範圍第1項之可吸入粉末組合物，其中提多平鹽與PDE-IV抑制劑之重量比為約1:300至約50:1。
5. 如申請專利範圍第4項之可吸入粉末組合物，其中該提多平鹽與PDE-IV抑制劑之重量比為約1:250至約40:1。
6. 一種如申請專利範圍第1至5項中任一項之可吸入粉末組合物用於製備治療氣喘之醫藥物之用途。
7. 一種如申請專利範圍第1至5項中任一項之可吸入粉末組合物用於製備治療慢性阻塞性肺病之醫藥物之用途。