

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680014828.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 101171005A

[22] 申请日 2006.5.8

[21] 申请号 200680014828.6

[30] 优先权

[32] 2005.5.11 [33] EP [31] 05103938.6

[86] 国际申请 PCT/EP2006/062117 2006.5.8

[87] 国际公布 WO2006/120176 英 2006.11.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.10.31

[71] 申请人 尼科梅德有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

[72] 发明人 C·赫斯林格 C·舒特

D·马克斯 C·布劳恩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 程 淼 刘 玥

权利要求书 3 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

PDE4 抑制剂罗氟司特与四氢生物蝶呤衍生物
的组合

[57] 摘要

本发明描述了 PDE4 抑制剂与 BH4 或 BH4 的衍
生物联合用于预防和/或治疗呼吸疾病的用途。

1. 一种包含药物制剂的组合产品，该药物制剂包括一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物，一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物和 BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物，其中所述第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量，以及任选的可药用佐剂、稀释剂和/或载体。

2. 一种组合产品，包括：(A)一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物，和(B)一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物和 BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物，其中所述第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量，并且其中组分(A)和(B)中的每一种任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体进行混合配制。

3. 权利要求 2 的组合产品，包括含有下列组分的试剂盒：(a)药物制剂，其包括一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物，任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体混合；和(b)药物制剂，包括：一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物和 BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物，任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体混合，其中所述第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量，并且其中组分(a)和(b)各自以适合与另一种组分联合给药的形式提供。

4. 权利要求 3 的试剂盒，其中组分(a)和(b)适合于在预防和/或治疗呼吸疾病中顺序地、分开地和/或同时使用。

5. 权利要求 1-4 之任一项的组合产品，其中所述第一治疗化合物为罗氟司特。

6. 权利要求 1-4 之任一项的组合产品，其中所述第一治疗化合物为罗氟司特-N-氧化物。

7. 权利要求 1-6 之任一项的组合产品，其中所述第二治疗化合物为(6R)-L-赤型-5,6,7,8-四氢生物蝶呤。

8. 权利要求 1-6 之任一项的组合产品，其中所述第二治疗化合物为

(6R)-L-赤型-5,6,7,8-四氢生物蝶呤二盐酸盐。

9. 权利要求 1-6 之任一项的组合产品, 其中所述第二治疗化合物为选自(6R,S)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤, 1',2'-二乙酰基-5,6,7,8-四氢生物蝶呤, 墨蝶呤, 6-甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤, 6-羟基甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤, 6-苯基-5,6,7,8-四氢蝶呤和这些化合物的可药用盐。

10. 权利要求 1-6 之任一项的组合产品, 其中所述第二治疗化合物为墨蝶呤或其可药用盐。

11. 权利要求 3-10 之任一项所定义的试剂盒的制备方法, 该方法包括使权利要求 3-10 之任一项所定义的组分(a)与权利要求 3-10 之任一项所定义的组分(b)结合, 从而使得这两种组分适合于彼此联合给药。

12. 试剂盒, 包括:

(i) 权利要求 3-10 之任一项所定义组分(a)和(b)中的一种, 和(ii)关于与该两种组分中的另一种组分联合使用所述组分的说明书。

13. 权利要求 1-10 之任一项的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒, 用于预防和/或治疗一种或多种选自 COPD、支气管哮喘、肺高血压、肺部纤维化、肺气肿、间歇性肺部紊乱和肺炎的呼吸疾病。

14. 权利要求 1-10 之任一项的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒, 用于预防和/或治疗 COPD。

15. 权利要求 1-10 之任一项的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒, 用于预防和/或治疗 COPD 患者的肌肉机能障碍。

16. 用于预防和/或治疗一种或多种呼吸疾病的方法, 包括对患有或易感这种疾病的患者施用权利要求 1-10 之任一项的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述呼吸疾病选自 COPD、支气管哮喘、肺高血压、肺部纤维化、肺气肿、间歇性肺部紊乱和肺炎。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述呼吸疾病为 COPD。

19. 用于预防和/或治疗 COPD 患者的肌肉机能障碍的方法, 包括对患有或易感这种疾病的患者施用权利要求 1-10 之任一项的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒。

20. 权利要求 1-10 之任一项所定义的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒在制备用于预防和/或治疗一种或多种呼吸疾病的药物组合物中的用途, 其中所述呼吸疾病选自 COPD、支气管哮喘、肺高血压、

肺部纤维化、肺气肿、间歇性肺部紊乱和肺炎。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述呼吸疾病为 COPD。

22. 权利要求 1-10 任一种所定义的组合产品或权利要求 12 所定义的试剂盒在制备用于预防和/或治疗 COPD 患者的肌肉机能障碍的药物组合物中的用途。

PDE4 抑制剂罗氟司特与四氢生物蝶呤衍生物的组合

发明领域

本发明涉及 PDE4 抑制剂与四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin)衍生物的组合。更进一步地,本发明涉及该新组合用于预防和/或治疗呼吸疾病的用途。

发明背景

内皮依赖性血管舒张的减少主要是由内皮依赖性舒血管剂一氧化氮(NO)的生物利用度的降低和有毒氧自由基,如超氧阴离子,作为血管收缩剂的活性的增加而诱导的。

从现有技术可知,一氧化氮合酶[NOS:nNOS(NOS1),iNOS(NOS2) 和 eNOS(NOS3)]产生 NO 和超氧阴离子。NOS 产生的 NO 的净产量的关键看起来为(6R)-L-赤型-5,6,7,8-四氢生物蝶呤(在下文中,称为“BH4”)的存在。

BH4 为 NOS 的重要的辅因子,因为 BH4 影响 NOS 产生的 NO vs. 过氧化物的比率[Werner-Felmayer G 等, (2002) Current Drug Metabolism 3: 159]。当 BH4 减少时, NOS 产生超氧阴离子而不是 NO[Vasquez-Vivar 等, (1998) PNAS 95:9220]。NO 能快速地被超氧阴离子失活而导致对血管有毒的过氧亚硝酸盐(ONOO⁻)的形成。在有毒氧化物自由基,即超氧阴离子和 ONOO⁻, 的存在下 BH4 被降解为 BH2 (L-赤型-7,8-二氢-生物蝶呤)(L-erythro-7,8-dihydro-biopterin)。BH2 不作为 NOS 的辅因子起作用,且对 NOS 活性有负面影响[Landmesser 等, J Clin Invest (2003) 111:1201]。同时, ONOO⁻使 NOS 解偶联,这样 NOS 产生超氧阴离子而不是 NO。在血管系统中, NO 在血管舒张中起中心作用,而超氧化物导致血管收缩。BH4 的降解和 NOS 的解偶联(uncoupling)以及所导致的内皮中 NO 浓度的降低导致血管收缩,并最终导致肺高血压。

从现有技术可知, BH4 在很多与神经递质形成、血管舒张和免疫应答相关的生物学过程和病理病理状态中起到很关键的作用[Werner Felmayer G 等(2002) Current Drug Metabolism 3 : 159]。例如 BH4 之产生的缺乏与“非典型的”苯丙酮尿症有关[Werner Felmayer G 等(2002)

Current Drug Metabolism 3 : 159], 并为动脉粥样硬化、糖尿病、高胆固醇血症和吸烟中的内皮功能失调提供了基础[Tiefenbacher 等 (2000) Circulation 102: 2172, Shnozaki 等(2003) J Pharmacol Sci 91: 187, Fukuda 等(2002) Heart 87:264, Heitzer 等(2000) Circulation 86:e36]。从现有技术还可知, BH4 改善内皮功能失调并由此增加对 NO 的利用度和减少有毒自由基的存在。BH4 对于内皮功能具有有益作用, 这是由其对于 NOS 的辅因子的作用而引起的[Werner Felmayer G 等(2002) Current Drug Metabolism 3 : 159]。

从现有技术可知, BH4 和它作为药物的用途和一些疾病相关。根据 Ueda 等[Ueda S 等(2000) J. Am.Coll. Cardiol. 35:71], BH4 可以改善长期烟民的内皮依赖性血管舒张。根据 Mayer W.等[Mayer W.等(2000) J.Cardiovasc. Pharmacol. 35:173], 人体内的冠状流应答(coronary flow response)通过 BH4 的应用而显著改善。WO9532203 提到 NOS 抑制性蝶啶衍生物(抗蝶呤)用于治疗由 NO 水平的增加而引起的疾病。特别地, 根据 WO9532203, 描述了抑制性的蝶啶衍生物用于预防和治疗病理性血压降低、溃疡性结肠炎、心肌梗死、移植排斥、Morbus Alzheimer、癫痫和偏头疼。EP0908182 提到包含 BH4 及其衍生物的药物组合物用于预防和/或与 NOS 功能紊乱有关的疾病。WO0156551 公开了 BH4 和 cGMP 类似物用于治疗呼吸疾病如肺炎和哮喘的用途。EP0209689 提到四氢生物蝶呤在制备用于治疗儿童孤独症的药物中的用途。WO2005041975 公开了 BH4 或其衍生物治疗 COPD 的用途; 在该国际专利申请中还公开了 BH4 或其衍生物与精氨酸或其衍生物联合用于治疗 COPD 的用途。

环状核苷酸磷酸二酯酶(PDE)抑制剂, 特别是 4 型抑制剂(PDE4), 在治疗过敏性和发炎性疾病中是有用的, 例如在呼吸疾病如哮喘和慢性障碍性肺病(COPD)。Lipworth B 在 Lancet 2005, Vol 365, pp176-175 综述了 PDE4 抑制剂, 特别是罗氟司特和 Cilomilast 对于哮喘和 COPD 的治疗的用途。在 Drugs in R&D, Vol 5, No 3, 2004, pp 176-181 中, 综述了 PDE4 抑制剂罗氟司特。

PDE4 抑制剂, 本发明新组合的一部分, 在国际专利申请 WO9501338 中得到公开。

期望提供组合, 该组合一方面利用 BH4 或它的衍生物另一方面利用 PDE4 抑制剂的不同治疗途径, 以治疗各种呼吸疾病, 特别是 COPD。

发明内容

惊奇地发现, BH4 与罗氟司特的组合在预防和/或治疗具有潜在的部分和全面呼吸衰竭的呼吸疾病中具有有利的效果; 该组合在预防和/或治疗 COPD 中尤其有用。

因此, 根据本发明的第一方面, 提供包含药物制剂(pharmaceutical formulation)的组合产品, 该药物制剂包括一定数量的选自罗氟司特(Roflumilast)、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物, 一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物和 BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物, 其中所述第一数量和第二数量一起构成(comprise)对于预防和/或治疗呼吸疾病(respiratory diseases)的治疗有效量, 以及任选的可药用佐剂、稀释剂和/或载体。

本发明的该组合产品提供选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物, 与选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的第二药用化合物的联合给药, 并因此可以作为组合制剂提供(即, 表现为包括第一和第二治疗化合物的单一制剂), 或者可以作为分开的制剂提供, 其中至少一种所述制剂中包含第一治疗化合物, 并且至少一种所述制剂中包含第二治疗化合物。

因此, 进一步提供:

组合产品, 包括: (A) 一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物; 和(B) 一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物, 其中该第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量, 和其中组分(A) 组分(B)中的每一种任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体掺合进行配制。

一种试剂盒(a kit of parts), 包含以下组分: (a)药物制剂, 包括一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物, 任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体掺合; 和 (b)药物制剂, 包括一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物,

任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体掺合，其中所述第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量，且所述组分(a)和(b)各自以适合与另一种组分联合给药的形式提供。

本发明的另一方面，提供一种制备具有如上所定义的试剂盒的方法，该方法包括将如上所定义的组分(a)与如上所定义的组分(b)结合，从而使该两种组分适合彼此联合给药。

将该两种组分彼此“结合(in association with)”，包括：试剂盒的组分(a)和(b)可以：

(i)作为分开制剂提供(即彼此独立)，其被顺序地合在一起以便在联合治疗中彼此联合应用；或者

(ii)作为“组合包装”的分开的组分包装和提供在一起，以便在联合治疗中彼此联合应用。

当试剂盒的组分(a)和(b)作为“组合包装”的分开的组分包装和提供在一起，以便在联合治疗中彼此联合应用时，组分(a)和(b)的药物制剂类型可以是相似的，如该两组分都以分开的片剂或胶囊配制，或者可以是不同的，如一组分以片剂或胶囊进行配制而另一组分被配制为通过，例如，吸入给药。

进一步，提供试剂盒，包括：

(i) 如上所定义的组分(a)或(b)的一种；和

(ii) 与该两种组分中另一组分联合使用上述组分的说明书。

关于如上所描述的试剂盒，“联合给药(administration in conjunction with)”包括：在相关疾病的治疗过程中，分别包含选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物和选自BH₄、BH₄的可药用盐、BH₄衍生物、BH₄衍生物的可药用盐的第二治疗化合物的制剂被顺序地、分开地和/或同时地进行施用。

这样，关于本发明的组合产品，术语“联合给药(administration in conjunction with)”包括：在相关疾病的治疗过程中，该组合产品的两种组分被施用(任选重复地)，或者一起(同时地)，或者在时间上足够地接近(顺序地或分开地)，以便获得对患者的比另一种施用方式更大的有利效果，所述另一种施用方式为：在同样的治疗过程中，包含第一治疗化合物的制剂或包含第二治疗化合物的制剂被单独施用(任选重复地)，而缺

少另一组分，即本发明的组合产品的两种组分的施用产生了协同效果。

本发明的组合产品的协同效果涵盖对预防和/或治疗呼吸疾病附加的意料外的好处。这样的附加好处可以包括而不限于：降低该组合产品的一种或多种治疗化合物的必需剂量，减少该组合产品的一种或多种治疗化合物的副作用，或使一种或多种该治疗化合物对于需要呼吸疾病治疗的患者来说变得更可忍受。

罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐，和 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的联合给药同样可以用于减少分开剂量的数目，因此可能改善需要呼吸疾病治疗的患者们的顺从性。

更进一步，本发明的试剂盒的上下文中，术语“联合”包括：该两种组分中的某一种或另一种可以在该另一种组分的施用前、后和/或同时进行施用。

本发明的更进一步的方面为本发明的组合产品或试剂盒用于制备用于预防和/或治疗呼吸疾病的药物组合物的用途。

本发明的再更进一步的方面，提供一种预防和/或治疗需要该预防和/或治疗的患者中的呼吸疾病的方法，该治疗或预防包括对所述患者进行药物制剂施用，该药物制剂包括一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物，选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物，其中所述第一数量和第二数量一起构成对于预防和/或治疗呼吸疾病的治疗有效量，任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体混合。

本发明的另一方面，提供一种预防和/或治疗呼吸疾病的方法，其包括施用：

(a) 药物制剂，包括一定数量的选自罗氟司特、罗氟司特的可药用盐、罗氟司特-N-氧化物、和罗氟司特-N-氧化物的可药用盐的第一治疗化合物，任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体混合；联合

(b) 药物制剂，包括一定数量的选自 BH4、BH4 的可药用盐、BH4 的衍生物、BH4 衍生物的可药用盐的第二治疗化合物，任选地与可药用佐剂、稀释剂和/或载体混合。

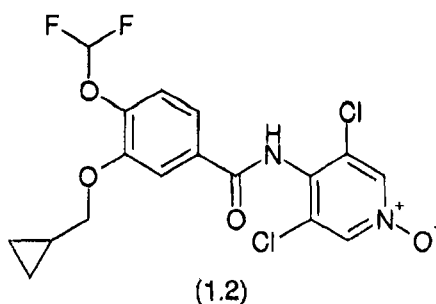
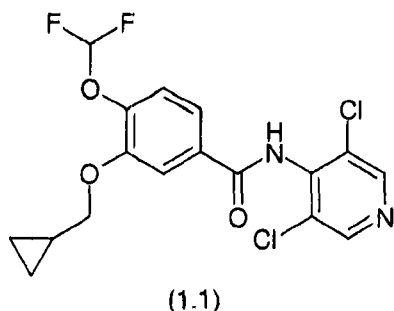
其中所述第一数量和第二数量一起构成对正患有或易于感染呼吸

疾病的患者来说预防和/或治疗该疾病的治疗有效量。

这里所用的术语“治疗有效量”指治疗化合物的数量特征，或在联合治疗中的联合治疗化合物的特征。该联合数量的量达到预防、避免、减少或消除疾病或病症的目的。

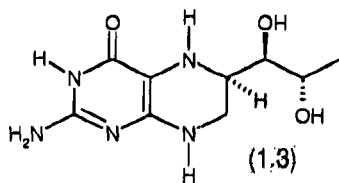
这里所用的术语“治疗化合物”指对预防和/或治疗疾病或病症有用的化合物。

罗氟司特为3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基)苯甲酰胺[通式结构 (1.1)]的国际非专用名称(INN)。3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基)苯甲酰胺、它的可药用盐和N-氧化物[3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)苯甲酰胺,通式结构(1.2)]的制备,以及这些化合物作为磷酸二酯酶(PDE)抑制剂的用途在国际专利申请 WO9501338 中得到描述。



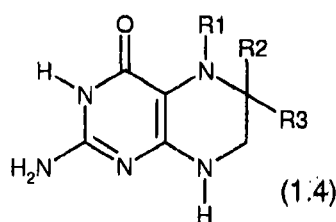
罗氟司特和罗氟司特-N-氧化物的“可药用盐”所包含的盐指所述化合物的无毒盐；这样的盐一般通过让游离碱与合适的有机或无机酸反应或让酸与合适的有机或无机碱进行反应进行制备。可以特别提及药剂学中通常所用的可药用无机或有机酸。那些合适的具体为溶于水和不溶于水的与酸形成的酸加成盐，所述的酸如：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、草酸、酒石酸、扑酸(embonic acid)、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或1-羟基-2-萘酸。作为与碱形成的可药用盐的例子可以提及，例如，锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、铵、葡甲胺或胍盐。

“BH4”代表(6R)-L-赤型-5,6,7,8-四氢生物蝶呤(通式结构 1.3)



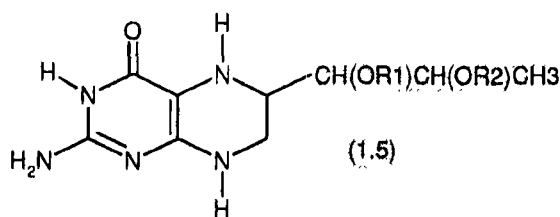
这里所用的术语“BH4 衍生物”指:

(a) 通式 1.4 的化合物



其中 R1 和 R2 分别表示氢原子, 或彼此连在一起表示单键, 而 R3 表示 -CH(OH)CH(OH)CH₃, -CH(OCOCH₃)CH(OCOCH₃)CH₃, -CH₃, -CH₂OH, 或当 R1 和 R2 分别表示氢原子时为苯基, 或当 R1 和 R2 一起表示单键时为 -COCH(OH)CH₃, 立体异构体或其可药用盐, 除了 (6R)-L-赤型-5,6,7,8-四氢生物蝶呤。

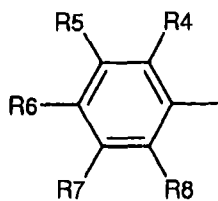
(b) 通式 1.5 的化合物



其中, R1 和 R2 彼此独立地为通式 -C(O)R₃ 的酰基, 其中 R₃ 为氢或具有一个或多个碳原子的烃基残基, 特别是 2-9 碳原子, 或该化合物的可药用盐。

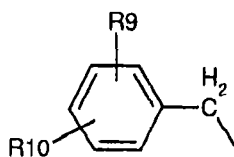
R₃ 表示的烃基残基的优选例子为, 如, 具有一个或多个碳原子的直链或分支烷基, 优选地为 2-9 个碳原子, 其为饱和或非饱和的;

由以下通式表示的取代或未取代的苯基:



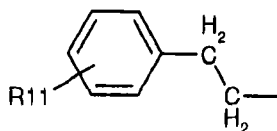
其中 R4、R5、R6、R7 和 R8 为氢或直链或分支烷基，其中它们碳原子的总数优选地不大于 3；

由以下通式表示的取代或未取代的苯甲基：



其中 R9 和 R10 为氢、甲基或乙基，其中它们碳原子的总数优选地不大于 2；

由以下通式表示的取代或未取代的芳基烷基：

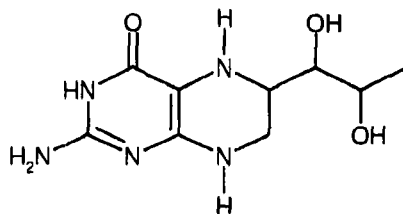


其中 R11 为氢或甲基。

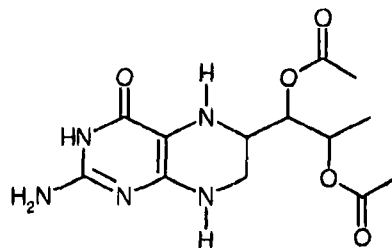
在上述酰基-C(O)R3 中，甲酰基、乙酰基、丙酰基，丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基和苯甲酰基为最优选的。同样优选地，R1 和 R2 为相同的。

通式 1.5 的化合物有两个非对映异构体，即，1',2'-二酰基-(6R)-5,6,7,8-四氢-L-生物蝶呤，和 1',2'-二酰基-(6S)-5,6,7,8-四氢-L-生物蝶呤，它们在 6-位为非对映异构体。根据本发明术语“BH4 衍生物”包括该两种非对映异构体的每一种和它们的混合物。

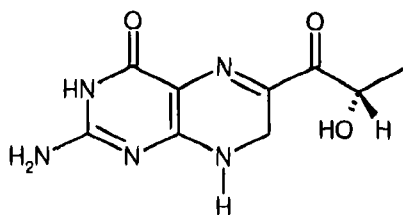
可以提到的优选的 BH4 衍生物为：



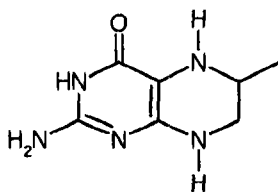
(6R,S)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤,



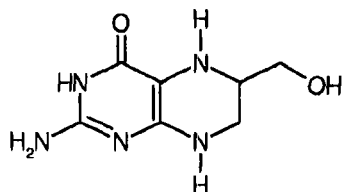
[1',2'-二酰基-5,6,7,8-四氢生物蝶呤],



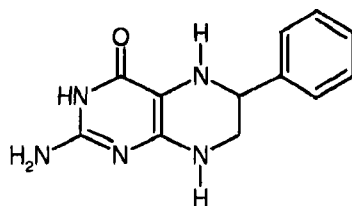
[墨蝶呤],



[6-甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤],



[6-羟基甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤],



[6-苯基-5,6,7,8-四氢蝶呤],

以及这些化合物的可药用盐。

作为 BH4 和 BH4 衍生物的可药用盐,可以提到,举例而言,该化合物与药用无毒酸形成的盐,包括无机酸如盐酸、硫酸、硼酸;和有机酸如醋酸、甲酸、马来酸、富马酸和甲磺酸。

在优选实施方案中, BH4 的可药用盐为 BH4 的二盐酸盐。

可以理解,所提到的治疗化合物和其可药用盐也可以,例如,以它们可药用的溶剂化物形式,特别是以它们的水合物的形式存在。

根据本发明的术语“呼吸疾病”是指具有潜在的部分和全面呼吸衰竭(underlying partial and global respiratory failure)的肺部疾病,即,在肺部的氧吸收或二氧化碳释放的损伤。在人健康的肺部中,在休息时和在锻炼期间,总是有好的换气和差的换气或绝对没有换气的区域并排同时存在(非均匀换气)。还未被人所知的机理保证在只有很少或没有换气的肺泡附近的毛细血管只有很少或没有灌流(perfusion)。其发生以便最小化没有参与气体交换的肺区域的无效率的灌流。在身体锻炼期间,该换气分布改变(新气泡参与进来)并且相关毛细血管床的灌流增加。相反地,当由于生理的或病理的过程而有更少的换气时(气道阻塞),通过血管收缩该毛细血管的流量减少。该过程被称为氧不足血管收缩(Euler-Liljestrand 机理)。当换气和灌流的这种适应机理受到损伤(“不匹配”),即使肺部有足够的换气(ventilation)和正常的灌流,仍然将可能有或多或少的气体交换功能的明显的毁坏,无论是否有进一步增加的换气和灌流,它只能被不完全地补偿。在这种情况下,有没被换气但很好地被灌流(分流)的区域和被很好地被换气但没有很好地被灌流的区域(换气死空间)。该“换气/灌流不匹配”的后果为血氧不足(气体交换损伤及患者血液中氧含量的降低),浪费的灌流(未换气区域的不经济的灌流),和浪费的换气(灌流较差区域的不经济的换气)。

这种“部分和全面呼吸衰竭”的起因是肺内灌流条件对换气分布的不均匀模式的不适当的适应。产生的不匹配来自于血管治疗(炎症)介质

的作用，其胜过生理适应机理。该作用在锻炼和对氧需求增加时尤其明显，并通过呼吸困难(组织缺氧)和身体机能受限表现出来。

根据本发明，术语“部分呼吸衰竭”涉及在血液中 O_2 分压的降低，其证明了如前所述的氧吸收或二氧化碳释放的损伤。

根据本发明，术语“全面呼吸衰竭”涉及在血液中 O_2 分压的降低和 CO_2 分压的升高，其证明了如前所述的氧吸收或二氧化碳释放的损伤。

在炎性和退化性肺病症，如慢性障碍性肺病(COPD)、支气管哮喘、肺高血压、支气管纤维化、肺气肿、间歇性肺部紊乱和肺炎，的患者中，观察到部分的或全面的呼吸衰竭。这样，根据本发明，术语“呼吸疾病”或“具有潜在性的部分或全面呼吸衰竭的呼吸疾病”指的是一种或多种下面临床状况：COPD、支气管哮喘、肺高血压(pulmonary hypertension)、肺纤维化、肺气肿、间歇性肺部紊乱或肺炎。

术语“COPD”是慢性障碍性肺病的缩写。患 COPD 的患者的特征表现为肺部变化及肺外的变化，如受限的身体机能。肺部变化为由于发炎、粘液分泌过多和肺部血管的改变而引起的气道堵塞的改变。所导致的受限的气道和呼吸上皮的损失导致受损伤的氧合作用。而且，肺部血液循环也由于血管的再模建(remodeling)[Santos S 等, Eur Respir J 2002 19: 632-8]和由于换气/灌流的不匹配而受到损伤，该换气/灌流的不匹配来自于战胜生理适应机制的血管活性(炎症)介质的作用，部分地来自于在疾病发展期间而发展的肺部毛细血管的结构变化。该作用在锻炼期间和氧需求增加时尤其明显，并表现为呼吸困难(组织缺氧)和身体机能受限。

本发明基于如下理论：PDE4 抑制剂罗氟司特和 BH_4 的联合适合于部分和全面呼吸衰竭的患者的治疗。已经证明，在呼吸疾病中发生的炎症过程中，磷酸二酯酶 4 抑制剂阻断从 NADPH 氧化酶产生超氧化物。在血管系统中增加的超氧化物的产生已经被证明优先地减少活性 BH_4 浓度(Kuzkaya 等; J Biol Chem 2003 278, 22546-54; Landmesser 等 J Clin Invest 2003, 111, 1201-9)。根据本发明，在内皮中，NADPH 氧化酶和 NO 合酶的去调控和 $ONOO^-$ 浓度的增加导致在肺部和在骨骼肌中 BH_4 的氧化和因此降低 BH_4 的浓度。降低的 BH_4 浓度产生 NOS 的解偶联(iNOS 和 eNOS)和超氧化物浓度的增加和最后 $ONOO^-$ 的产生的增加。超氧阴离

子浓度的增加导致更多的 ONOO^- 和该产生的增加的 ONOO^- 导致在肺部和在骨骼肌中更少的 BH_4 。超氧化物和 ONOO^- 的产生以及 BH_4 去活性之间的循环最终导致内皮功能失调和换气/灌流的不匹配。PDE4 抑制剂罗氟司特和 BH_4 的联合的施用导致超氧阴离子和 ONOO^- 的产生减少，并因此导致 NOS 的再偶联(即，NOS 产生 NO 而不是超氧阴离子)和生物可获得的 NO 的增加，这导致血管舒张和换气/灌流不匹配的减少。

术语“预防和/或治疗呼吸疾病”以及“预防和/或治疗具有潜在的部分或全面呼吸衰竭的呼吸疾病”和随其的术语“预防和/或治疗 COPD”指 PDE4 抑制剂罗氟司特和 BH_4 的联合给药导致在肺循环中的血管舒张，同时，导致血液流量在肺部内重新分布，有利于良好换气的区域。这个原理，下文称为再匹配，导致在休息和身体锻炼过程中，患部分或全面呼吸衰竭的患者的肺部气体交换功能的改善，如 COPD 患者。再匹配不仅导致在肺部改善的气体交换，而且导致在骨骼肌中的气体交换的改善，并因此导致身体表现的改善。术语“预防和/或治疗 COPD 患者的肌肉机能障碍”精确地是指在 COPD 患者中 PDE4 抑制剂罗氟司特和 BH_4 的联合给药的这种正面结果。

本发明的治疗化合物可以通过任一合适的为本领域技术人员所知的途径进行施用。该制剂包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌肉内、静脉内和关节内)、鼻内的、吸入(包括精细颗粒微尘或水雾，它们可以通过各类定量压力气雾剂、喷雾器或吹入器而产生)、直肠和局部(包括皮肤的、颊的、舌下的和眼内的)施用，虽然最适合的途径可能依赖于如接受者的状况和病症。

本发明的治疗化合物可以通过本领域所知的各种方法进行施用，虽然对于很多治疗施用来说，优选的施用途径为口服途径。另一优选的服用途径为吸入方式。

在药物组合物情况下，其被希望用于口服施用，根据本身已知的方法和为本领域技术人员所熟悉的方法对该治疗化合物进行配制以得到药物。该治疗化合物用来作为药物，优选地与合适的药用载体、佐剂、和/或稀释剂联合，以片剂、包衣片剂、胶囊、乳液、悬液、糖浆或溶液的形式，该治疗化合物含量有利地为 0.1-95 重量%，且合适地选择载体，可能获得精确适合于治疗化合物和/或适合于所希望的作用启动(如持久释放形式或肠形式)的药物施用形式。

基于他们的专业知识，本领域的技术人员熟悉哪些载体、佐剂或稀释剂适于所希望的药物制剂。除溶剂、凝胶形成剂、片剂赋形剂和其他治疗化合物载体之外，还可能用到，如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、抗泡沫剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、着色剂或扩散促进剂和配位剂(如环糊精)。

包括 BH4 的药物制剂优选地包括抗氧化剂作为佐剂，例如抗坏血酸。在包含 BH4 的药物制剂中有益处的其他佐剂为 L-半胱氨酸或 N-乙酰基-L-半胱氨酸。

用于吸入的制剂包括粉末组合物，其将优选包括乳糖，和喷雾组合物，其可以配制为，例如水溶液或悬浮液或从压力包装中递送的气雾剂，并应用合适的推进剂，如 1,1,1,2-四氟乙烷，1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷，二氧化碳或其他合适的气体。一种推进剂被认为与传统的氟氯烃相比具有最小的臭氧消耗效果，其包括氟化烃(hydrofluorocarbon)，该推进剂和一些应用该推进剂系统的药物气雾剂制剂公开于例如 EP0372777, W09104011, W09111173, W091111495, W09114422, W09311743, 和 EP0553298。这些申请都涉及到用于药物服用的压力气雾剂的制备，并寻求克服与应用该新类型的推进剂有关的问题，特别是与所制备的药物制剂有关的稳定性的问题。该申请建议，例如，添加一种或多种赋形剂如极性共溶剂(例如醇类如乙醇)、烷烃、二甲醚、表面活性剂(包括氟化和非氟化表面活性剂、羧酸如油酸，聚乙氧基化物等)或填充剂如糖(参看例如 WO0230394)。对于悬浮气雾剂，该治疗化合物应微粉化以便在施用气雾剂制剂时，使基本上全部治疗化合物能吸入肺中，这样，该治疗化合物将具有小于 100 微米的微粒尺寸，希望地小于 20 微米，和优选地在 1-10 微米间，如 1-5 微米。

根据本发明，施用该组合的精确的剂量和方式将必要地依赖于效力、所用治疗化合物的作用持续时间、要治疗的疾病的性质和严重性，以及所治疗的患者的性别、年龄、体重、总体健康和个人响应和其他相关情况。

不希望是限制性的，在 BH4 制剂口服施用，已经证明每天服用 1-3 片该制剂的药片是有利的，由此每片含有 10-500mg 的 BH4 或 BH4 衍生物。

优选地，根据本发明的制剂在每次应用时，以每天每公斤体重 0.2-

50mg 的 BH4 或 BH4 衍生物的这样的数量施用。作为长期治疗慢性呼吸疾病，如 COPD，的规定，BH4 或 BH4 衍生物可以在几年的时间段内，每天以 10-500mg 的剂量施用 1-3 次。在慢性病症的急性发作的治疗中，增加 BH4 或 BH4 衍生物的每日剂量到最多 2000mg 是可能的。

慢性呼吸疾病的连续治疗可以通过吸入 BH4 或 BH4 衍生物进行施用，或静脉内或皮下来完成。

对于 BH4 或 BH4 衍生物的吸入施用，BH4 或 BH4 衍生物以本领域的技术人员所知的方式进行配制，且以对于需要治疗的人适应的幅度制定剂量(dosed)。已经证明在下面的应用方案中通过吸入服用 BH4 是有利的：优选地，10-1000mg 的 BH4 溶解在包含 1% 抗坏血酸的无菌水中。应用吸入装置每天施用该溶液 1-3 次，其数量使得 BH4 最终量在每天每公斤体重 0.2-50mg。已经证明通过以每天 10-1000mg 的剂量吸入 1-3 次连续服用 BH4 是有利的。对慢性病的急性发作的治疗中，根据主治医师的经验增加剂量是可能的。

如果进行口服 3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基)苯甲酰胺(罗氟司特)，成年人每天的剂量为 50-1000 μ g，优选地在 50-500 μ g，更优选地为 250-500 μ g，优选地通过每天一次施用。

对于 i.v.施用，罗氟司特和罗氟司特-N-氧化物的合适的口服剂型在国际专利申请 WO2006032676 中得到描述。

在一优选的实施方案中，罗氟司特和 BH4 在两种不同的口服药物组合中同时施用。

在另一优选的实施方案中，罗氟司特和 BH4 通过不同的途径分开地但或多或少同时地施用。在该优选的实施方案中，BH4 通过吸入服用和罗氟司特通过口服施用。

在再一个优选的实施方案中，罗氟司特和 BH4 在一种口服药物组合中一起施用。

在更进一步的优选实施方案中，罗氟司特和 BH4 通过不同的途径分开地但或多或少同时地施用。在该更进一步的优选实施方案中，BH4 通过口服施用和罗氟司特通过吸入施用。

实施例

实施例 1:

可注射 BH4 制剂的生产

为了制取均匀的溶液, 将 1.5g BH4 二盐酸盐, 1.5g 抗坏血酸, 0.5g L-半胱氨酸盐酸盐和 6.5g 甘露醇溶于无菌纯化水以凑足 100ml, 然后无菌化, 每 1ml 的等分量分配到小瓶或细颈瓶中, 冻干并密封。

实施例 2:

可注射 BH4 制剂的生产

在无氧空气下, 2.0g BH4 二盐酸盐溶于无菌去离子水中以凑足 100ml, 冻干并密封。

实施例 3:

BH4 片状制剂的生产

将 10 份的抗坏血酸和 5 份的 L-半胱氨酸盐酸盐加入到 1 份的溶于无菌去离子水中的聚乙烯吡咯烷酮中, 以获得均匀的溶液。然后, 将 10 份的 BH4 二盐酸盐加入以制备均匀溶液。该溶液与 58 份的乳糖和 15 份的微晶纤维素和 1 份的硬脂酸镁混合并制片。

实施例 4:

罗氟司特片状制剂的生产

a) 基于含有 0.125mg 罗氟司特的药片的重量

1. 罗氟司特	0.125mg
2. 乳糖一水化物	49.660mg
3. 玉米淀粉	13.390mg
4. Polyvidone K90	1.300mg
5. 硬脂酸镁(植物的)	0.650mg
总共	65.125mg

生产: (1)与(3)的一部分混合, 并在行星式磨粉机中生产研碎物。该研碎物与(2)和(3)的剩余部分集中在流化床粒化系统的产品容器中, 且 5 %的(4)的粒化溶液(在纯化水中)在适当的条件下进行喷射和干燥。将(5)加入到该颗粒中, 并且在混合后获得的混合物在片剂压力机中压缩成具

有平均重量为 65.125mg 的药片。

b) 基于含有 0.25mg 罗氟司特的药片的重量

1. 罗氟司特	0.250 mg
2. 微晶纤维素	33.900 mg
3. 玉米淀粉	2.500 mg
4. Polyvidone K90	2.250 mg
5. 羧甲基淀粉钠(A 型)	20.000 mg
6. 硬脂酸镁(植物的)	0.600 mg
总共	59.500mg

生产：(1)与(3)的一部分混合，并在行星式磨粉机中生产研碎物。该研碎物与(2)、(5)和(3)的剩余部分集中在流化床粒化系统的产品容器中，且 5 % 的(4)的粒化溶液(在纯化水中)在适当的条件下进行喷射和干燥。将(6)加入到该颗粒中，并且在混合后获得的混合物在片剂压力机中压缩成具有平均重量为 59.5mg 的药片。

c) 基于含有 0.5mg 罗氟司特的药片的重量

1. 罗氟司特(微粉化)	0.500 mg
2. 乳糖一水化物	49.660 mg
3. 玉米淀粉	13.390 mg
4. Polyvidone K90	1.300 mg
5. 硬脂酸镁(植物的)	0.650 mg
总共	65.500 mg

生产：制备 5 % 的(4)的粒化溶液(在纯化水中)。(1)悬浮在该溶液中。(2)与(3)填充到流化床粒化系统的产品容器中。该悬浮液在适当的条件下进行喷射和干燥。将(5)加到该颗粒中，且混合后获得的混合物在片剂压力机中压缩成具有平均重量 65.5mg 的药片。