

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 43/36

A61K 31/40 A61K 31/56

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815265.9

[43]公开日 2002 年 12 月 25 日

[11]公开号 CN 1387404A

[22]申请日 2000.11.1 [21]申请号 00815265.9
[30]优先权
[32]1999.11.2 [33]US [31]60/163,158
[86]国际申请 PCT/US00/30113 2000.11.1
[87]国际公布 WO01/32127 英 2001.5.10
[85]进入国家阶段日期 2002.4.30
[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72]发明人 彼得·N·古德费洛 理查德·尼曼
西奥多·J·托菲

[74]专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 巫肖南 黄益芬

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54]发明名称 治疗肺病的方法和组合物

[57]摘要

本发明涉及将磷酸二酯酶 4 抑制剂与抗炎性皮质类固醇结合给药治疗肺病如慢性梗阻性肺病或哮喘。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种治疗肺病的方法，包括向需要这种治疗的患者将有效量的 PDE4
抑制剂和抗炎性皮质胆固醇以结合形式、分开形式，或分开和连续形式给
5 药，其中连续给药的时间可长可短。

2.权利要求 1 的方法，其中 PDE4 抑制剂是顺式 4-氟基-4(3-环戊氧基
-4-甲氧苯基)环己烷-1-羧酸，甾族化合物选自地塞米松、氟地松、丙酸
氟地米松、布地缩松、9-去氟肤轻松、糠酸毛他松和丙酮缩去炎松。

治疗肺病的方法和组合物

5 发明领域

本发明涉及预防或减少肺病症状发作或治疗或减少肺病严重病情的组合物和方法。具体来说，本发明涉及将磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制剂和抗炎性皮质类固醇联合给药治疗由 PDE4 调节的肺病的组合物和方法。

10 发明背景

肺病的形成是由多种传递质引起的这一事实，使得发现新的肺病治疗剂很困难。所以消除单一传递质的影响似乎不可能对慢性哮喘的三个因素都有实质性影响。另外一种“传递质途径”是调节决定着肺病病理生理的细胞活性。

15 这类方法之一是提高 cAMP(环状 3',5'-单磷酸腺苷)的水平。环状 AMP 已被证实它是调节多种激素、神经传递质和药物生物反应的第二种信使；[Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]。当适当的拮抗剂与细胞表面特殊受体结合时，腺苷酸环化酶就被激活，将 Mg^{+2} -ATP 加速转化为 cAMP。环状 AMP 能够调节大多数，但不是全部的可对外源性(过敏性)哮喘的病理生理起作用的细胞活性。因此，cAMP 的升高会产生的有益效果，包括：1)对气道平滑肌的松弛，2)对乳突细胞传递质释放的抑制，3)对中性粒细胞脱粒的遏制，4)对嗜碱性粒细胞脱粒的抑制，以及 5)对单核细胞和巨噬细胞激活的抑制。所以，可激活腺苷酸环化酶或抑制磷酸二酯酶的化合物应当有效抑制对气道平滑肌和各种炎性细胞不适宜的激活。cAMP 失活的主要细胞机理是用称之为
20 环状核苷酸磷酸二酯酶(PDEs)同功酶族中的一种或多种水解 3'-磷酸二酯键。

现已表明独特的环状核苷酸磷酸二酯酶(PDE)同功酶 PDE4 决定着气道平滑肌和炎性细胞中的 cAMP 的降解。[Torphy, “磷酸二酯酶同功酶：抗哮喘
30 喘新药剂的潜在目标”，哮喘新药，Barnes 编辑，IBC 技术服务有限公司，1989]。研究显示对这种酶的抑制不仅产生了气道平滑肌的松弛，而且也抑

制了乳突细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞的脱粒，同时伴有对单核细胞和中性粒细胞激活的抑制。而且，当适当的激素或内分泌物将靶细胞的腺苷酸环化酶活性提高时，PDE4 抑制剂的有益效果就被显著地增强，体内的情况可能就是这样。所以当前列腺素 E₂ 和前列环素(腺苷酸环化酶的激活剂)的水平升高时，PDE4 抑制剂就会对肺有效。这类化合物对支气管哮喘的药物疗法提供了一种独特的方法并且它们比目前市售药剂有显著的治疗优点。

另外，按照许多肺病的病因包括多种传递质的事实可以使用结合疗法。在本发明中，提出了 PDE4 抑制剂和抗炎性皮质类固醇的组合治疗肺病，特别是，用吸入法投送一种药物。这种组合尤其适用于治疗慢性梗阻性肺病(COPD)或哮喘。

发明概述

第一方面，本发明涉及一种治疗哺乳动物肺病的方法，包括向需要这种治疗的患者将有效量的 PDE4-特异性抑制剂和有效量的抗炎性甾族药剂共同或分开和连续地给药，其中连续给药的时间可长可短。

第二方面，本发明涉及一种治疗哺乳动物肺病的组合物，它含有有效量的 PDE4-特异性抑制剂，有效量的抗炎性甾族药剂和药学上可接受的赋型剂。

本发明的详细描述

本发明所涉及的组合疗法包括将 PDE4 抑制剂和抗炎性甾族药剂一起给药来预防肺病的发作或治疗已有的症状。这些化合物可以单一剂型一起给药。或者它们以两种相同或不同的制剂给药。更详细地说，可以分别以口服制剂提供两种药物，或者一个是口服制剂而另一个是吸入剂，或者两种药物都以吸入剂型提供。它们可以同时给药。或者它们在相近的时间或较远的时间给药，例如早晨给药一种药而晚上给药第二种药。

该组合可用于预防或症状发作之后。有时，该组合可用来预防肺病的发展或阻止功能如肺功能的下降。

用于本发明的 PDE4-特异性抑制剂可以是已知抑制 PDE4 酶或发现起 PDE4 抑制剂作用的和只是 PDE4 抑制剂的任何化合物，不是既可抑制 PDE

族的其他成员又可抑制 PDE4 的化合物。关于 PDE4 催化形式的 IC_{50} ，一般优选使用 IC_{50} 比为 0.1 左右或更大的 PDE4 拮抗剂，其中的 IC_{50} 是与环戊苯吡酮高亲和性结合的 PDE4 催化形式的 IC_{50} 除以与环戊苯吡酮低亲和性结合形式的 IC_{50} 。

- 5 用于治疗炎症和作为支气管扩张剂象茶碱和己酮可可豆碱 (pentoxifyllin) 药物的 PDE 抑制剂在所有组织中都能够无差别地抑制 PDE 同功酶。但是因为这些化合物明显能够非选择性地抑制所有组织中的全部 5 种 PDE 同功酶组，所以它们具有副作用。这类化合物可以有效治疗目标疾病，但具有不希望的副作用，如果能够将这些副作用避免或减至最小，就会增加这种方法治疗某些疾病的总治疗效果。例如，用已被开发为抗抑郁剂的 PDE4 选择性抑制剂环戊苯吡酮的临床研究表明它有促神经的活性并对胃肠道产生影响如胃灼热、恶心和呕吐。

- 15 为了本公开目的，将可与 R 和 S 的环戊苯吡酮低亲和性结合的 cAMP 催化部位称之为“低亲和性”结合部位(LPDE4)而将可与环戊苯吡酮高亲和性结合的另一种形式的催化部位称之为“高亲和性”结合部位(HPDE4)。术语“HPDE4”不应当与用于表示人 PDE4 的术语“hPDE4”相混淆。

建立和证实 $[^3H]$ -环戊苯吡酮结合测定进行初始试验。以下实施例 1 将给出这项试验的细节。

- 20 为了测定高亲和性结合活性和低亲和性结合活性是否都存在于相同基因产物上，用已知方法转化酵母并在 6 小时的发酵期追踪重组体 PDE4 的表达。用直接抗 PDE4 的抗体的蛋白质印迹分析表明 PDE4 的表达量随着时间而增加，生长 3 小时后达到最大。另外，大于 90% 的免疫反应产物在酵母溶胞产物的高速($100,00 \times g$)上清液中。用蛋白质表达的同时也监控 $[^3H]$ R-(-)-环戊苯吡酮结合和 PDE 活性。PDE4 活性与环戊苯吡酮的结合活性是共同表达的，这表明两种功能存在于相同基因产物上。与蛋白质印迹分析的结果相似，发现 85% 以上的环戊苯吡酮-可抑制的 PDE 活性和 $[^3H]$ -环戊苯吡酮结合活性都存在于酵母上清液的部分。

- 30 总之，在系统中所表达的大多数重组体 PDE4 以 LPDE4 存在而只有少部分以 HPDE4 存在。所以，对重组体 PDE4 催化活性的抑制主要反映了化合物对 LPDE4 的作用。这样对 PDE4 催化活性的抑制能够用作化合物对 LPDE4 功效的指标。化合物对 HPDE4 的功效能够通过检测它们与 $[^3H]$ R-环

戊苯吡酮的竞争能力来评价。为了开发低亲和性和高亲和性环戊苯吡酮结合部位的 SARs, 用两种评价系统测定所选化合物的功效。使用标准化合物的试验结果用表格表示。正如所预期的, 与其他部位如一种环戊苯吡酮是低亲和性结合剂的部位相比在环戊苯吡酮证实高亲和性结合的部位处, 某些化合物在与 $[^3\text{H}]$ -环戊苯吡酮竞争中明显更有效。高亲和性结合与低亲和性之间的 SAR 联系较差, 得出结论是抑制高亲和性的 $[^3\text{H}]$ -环戊苯吡酮结合的 SAR 不同于低亲和性环戊苯吡酮结合部位结合的 SAR。

现在已知在能与抑制剂相互作用的人单核细胞重组体 PDE4(hPDE4)上至少有两种结合形式。对这些观察的一种解释是 hPDE4 存在两种不同的形式。一种高亲和性地结合环戊苯吡酮和旦布茶碱(denbufylline)而另外一种低亲和性地结合这些化合物。用于本发明的优选 PDE4 抑制剂是那些具有有益于恢复健康的治疗比的化合物, 即当酶是可低亲和性结合环戊苯吡酮的形式时可优选抑制 cAMP 催化活性的化合物, 由此降低明显与环戊苯吡酮高亲和性地结合的抑制形式有关的副作用。关于 PDE4 催化形式另外一种描述方法是具有 0.1 或更大的 IC_{50} 比的优选化合物, 其中的 IC_{50} 比是与环戊苯吡酮高亲和性结合的 PDE4 催化形式的 IC_{50} 除以与环戊苯吡酮低亲和性结合形式的 IC_{50} 。

这种标准的进一步改进是 PDE4 抑制剂具有 0.1 或更大的 IC_{50} 比的那些; 该比率是使用 $1\text{mM}[^3\text{H}]\text{-cAMP}$ 作底物与 1nM 的 $[^3\text{H}]\text{R-环戊苯吡酮}$ 结合竞争形成可与环戊苯吡酮高亲和性结合的 PDE4 的 IC_{50} 值对可与环戊苯吡酮低亲和性结合的形式抑制 PDE4 催化活性的 IC_{50} 值的比率。对该试验的进一步回顾解释可以在 1995 年 5 月 31 日申请的共同待审的美国专利申请 08/456274 中找到, 将该文献的内容引用到本文作为参考, 所引用内容的程度足以使本发明得以实施。

可用的 PDE4 抑制剂的例子是:

(R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮;

(R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮;

3-(-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-1-(4-N'-[N2-氰基-S-甲基-异硫脲基]苄基)-2-吡咯烷酮;

顺式-4-氰基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸;

顺式-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-醇;

(R)-(+)-[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸乙酯;

(S)-(+)-[4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸乙酯。

最优选的是 IC_{50} 比大于 0.5 的那些 PDE4 抑制剂,特别是 IC_{50} 比大于 1.0 的那些化合物。优选的化合物是顺式-4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸、2-甲氧甲酰基-4-氟基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-酮和顺式-4-氟基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-醇;这些都是可优先与低亲和性结合部位结合的并具有 0.1 或更大的 IC_{50} 比的化合物的例子。

在 1996 年 9 月 3 日公布的美国专利 5,552,438 列出了一些化合物。该专利和其公开的化合物在本文全部引用为参考文献。公开于美国专利 5,552,438 中特别有益的化合物是顺式-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-羧酸及其盐、酯、前体药物或物理形式。

来自 Astra 的 AWD-12-281(Hofgen, N. 等, 15th EFMC Int Symp Med Chem(Sept 6-10, Edinbergh) 1998, Abst P.98; 名称为 NCS-613 的 9-苄基腺嘌呤衍生物 (INSERM);Chiroscience 和 Schering-Plough 的 D-4418; 鉴定为 CI-1018 的苯并二吡庚因 PDE4 抑制剂 (PD-168787;Parke-Davis/Warner-Lambert); 在 Kyowa Hakko 的 W09916766 中公开的苯并间二氧杂环戊烯衍生物; 来自 Napp 的 V-11294A(Landells, L. J. 等, Eur Resp J[Annu Cong Eur Resp Soc(9 月 19-23 日, 日内瓦)1998]1998,12(附件 28): 摘要 P2393); Byk-Gulden 的 roflumilast(CAS 参考号 162401-32-3)和 pthalazinone(W09947505); 或者鉴定为 T-440 的化合物(Tanabe Seiyaku; Fuji,K. 等, *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1):162)。这些化合物中的任何一种或全部都可以或能够有益于本文所述的方法。

上述列出的没有俗名或商品名的好几种特殊化合物都可以按照 1992 年 10 月 30 日申请的同时待审的美国专利申请 USSN 862,083, USSN 862,111, USSN 862,030 和 USSN 862,114 或其后续申请或这些申请中一个或多个要求优先权的美国专利中描述的方法制备。本文将这些申请或相关专利全部引用为参考,就象列在该文件中列出一样。

用于本发明的甾族化合物药剂是口用和吸入的具有抗炎活性的皮质类固醇及其前体药物。这些甾族化合物的例子是甲强龙、强的松、地塞米松、氟地松、丙酸氟地米松、布地缩松、9-去氟肤轻松、糠酸毛他松和丙酮缩

去炎松。甲强龙和强的松是口用和可注射形式的抗炎皮质类固醇；它们可以从许多注册的普通药物公司获得。二丙酸丙酸氯地米松是由 Glaxo Wellcome 作为吸入气雾剂以名称为 Beconase®和 Beconase AQ®出售的。Glaxo Wellcome 也出售名称为 Flonase®的丙酸氯地松。Rhone-Poulenc Rorer 出售名称为 Nasacort®的鼻用喷雾剂和气雾剂形式的丙酮缩去炎松。Roche Laboratories 出售名称为 Masalide®和 Nasarel™的鼻溶液形式的 9-去氟肤轻松。Medeva 制药公司出售名称为磷酸 Dexacort™的磷酸钠盐形式的地塞米松。Schering 公司出售名称为 Nasonex®的单水合物形式的鼻用制剂的糠酸毛他松。布地缩松还是另外一种用于治疗肺病的吸入皮质类固醇。它是由 Astra Pharmaceuticals,L.P.以 Pulmicort Turbohaler®的名称 turbohaler 装置中的粉剂形式在市场上出售的。所有这些药物和鼻用制剂或口用或可注射的制剂都能够在美国新泽西州的医药经济合作公司出版的 1999 年版的 Physicians' Desk reference®(PDR) 中找到并可以在因特网 <http://www.tomescps.com/fraMain.asp?Mnu=0>和链接的网页上购得。表 1 列出了现在正在开发的并可以用于本发明的其他皮质类固醇。

表 1

可吸入的皮质类固醇

药物	公司	症状
糠酸毛他松	Schering-Plough	哮喘 SAR
Rofleponide	AstraZeneca	哮喘
Ciclesonide	Byk-Gulden/Recordati	哮喘
Butixocort propionate	Warner-Lambert/3M	哮喘/鼻炎
RPR-106541	Rhone-Poulenc Rorer	哮喘
ST-126	SSP/Torii	哮喘

优选的结合疗法是与顺式 4-氟基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸, cilomast(Ariflo®)一起给药一种或多种地塞米松、氯地松、丙酸氯地米松、布地缩松、去氟肤轻松、糠酸毛他松和丙酮缩去炎松的疗法。优选的疗法是将甾族化合物以吸入剂和将酸以口服剂型的相伴给药, 其中每种药一天给药一次或两次。就酸而言, 最优选是控制释放口服片剂。

可以想到将两种活性药剂同时或非常近的时间给药。另外一种方法,

一种药早晨给药，另一种在这一天中稍后给药。或者另外一种方案，一种药一天给药两次，而另一种药在与进行一天两次给药中的药物同时或分开给药，一天一次。优选两种药物一起给药。

口服给药时有活性的本发明化合物和药学上可接受的盐可以被制备成糖浆、片剂、胶囊、控制释放制剂或锭剂。糖浆剂一般由该化合物或其盐在液体载体例如乙醇、花生油、橄榄油、甘油或含有矫味剂或着色剂的水中的悬浮液或溶液组成。组合物为片剂时，可以使用制备固体剂型常用的任何药用载体。这类载体的例子包括硬脂酸镁、石膏粉、滑石粉、明胶、阿拉伯胶、硬脂酸、淀粉、乳糖和蔗糖。组合物为胶囊时，任何常规制备胶囊的技术都是适用的，例如在硬胶囊壳中使用前述载体。组合物为软胶囊时，可以考虑制备悬浮液或分散液常用的任何药用载体例如含水树脂、纤维素、硅酸盐或油类，将其掺入软明胶胶囊壳中。

一般胃肠外给药的组合物是由无菌的含水或无水载体任选包括胃肠外可接受的油例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油中的化合物或其盐的溶液或悬浮液组成。

一般吸入用的组合物是可以干粉形式给药的溶液、悬浮液或乳浊液形式或用常用抛射剂如氟化烃类如三氯氟甲烷的气雾剂形式。

PDE4 抑制剂组合物优选是单位剂型如片剂或胶囊剂。对甾族化合物来说优选是计量气雾剂、计量的干粉吸入剂或鼻用喷雾剂。

该活性成分可以一天给药 1 到 6 次，足够具有所要求的活性。活性成分的给药优选一天一次或两次，更优选一天两次。

本发明组合物可用于治疗运动诱发的哮喘(EIA)、污染诱发的哮喘(PIA)和寒冷诱发的哮喘(CIA)的慢性以及间歇型两种，还要考虑有刺激物的参与。本发明化合物优选用于长期疗法。

就给药量而言，认为对 PDE4 抑制剂每位成人每天以 1 到 200 毫克之间的量给药。对甾族化合物按照审定的标签给药。

实施例 1 - 磷酸二酯酶与环戊苯吡酮结合的测定

实施例 1A

测定分离出的主要以低亲和性形式存在的人单核细胞 PDE4 和 hPDE4(人重组体 PDE4)。所以，以 1mM 的³H]cAMP 作底物使用 PDE4 催化活性的标准测定法评估被测化合物抗 PDE4 低亲和性形式的活性(torphy

等, 生物化学杂志, 1992 年第 267 卷, 第 3 期第 1798 - 1804 页)。

用大鼠脑的高速分离的上清液作蛋白源和将 [^3H]-环戊苯吡酮的两种对映异构体制备成 25.6Ci/mmol 的比重。改良已公开的方法中的标准测定条件与 PDE 测定条件一致, cAMP 除外: 50mM Tris HCl (pH7.5)、5mM MgCl_2 、50mM 的 5'-AMP 和 1nM 的 [^3H]-环戊苯吡酮(Torphy 等, 生物化学杂志, 1992 年第 267 卷, 第 3 期第 1798 - 1804 页)。该测定在 30℃ 进行 1 小时。终止反应并用 Brandel 细胞收获器从游离配体中分离结合配体。除了不含 [^3H]-cAMP 外, 与测定低亲和性 PDE 活性使用的条件一致的条件测定对高亲和性结合部位的竞争。

10 实施例 1B

磷酸二酯酶活性的测定

用提供者 (Amersham Life Sciences) 所描述的 [^3H]cAMP SPA 或 [^3H]cGMP SPA 酶测定 PDE 活性。在室温下在 96 穴平皿上 0.1ml 的反应缓冲液中进行反应, 该反应缓冲液含有(最终浓度): 50mM 的 Tris-HCl, pH7.5、8.3mM 的 MgCl_2 、1.7mM 的 EGTA、[^3H]cAMP 或 [^3H]cGMP (大约 2000dpm/pmol)、酶和各种浓度的抑制剂。测定进行 1 小时并在硫酸锌存在下通过加入 50 μl 的 SPA 硅酸钼珠终止反应。振荡平皿并在室温静置 20 分钟。用闪烁光谱测定法测定放射性标记的产物形成。

[^3H]R-环戊苯吡酮结合测定

20 用 Schneider 和同事的改良方法进行 [^3H]R-环戊苯吡酮的结合测定。参见 Nicholson 等, Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, 第 19 - 27 页 (1991) 和 McHale 等, Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991)。R-环戊苯吡酮与 PDE4 的催化部位结合参见 Torphy 等, Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991)。所以, [^3H]r-环戊苯吡酮结合的竞争提供了对未标记的竞争剂的 PDE4 抑制剂功效的独立证明。该测定是在 30℃ 在 0.5 μl 的缓冲液中进行
25 的, 其中的缓冲液含有(最终浓度): 50mM 的 Tris-HCl, pH7.5、5mM 的 MgCl_2 、0.05%胎牛血清白蛋白、2 [^3H]R-环戊苯吡酮 ($5.7 \times 10^4\text{dpm/pmol}$) 和各种浓度的非放射性标记的抑制剂。加入 2.5ml 的冰冷的反应缓冲液(不含 [^3H]-R-环戊苯吡酮)终止反应并通过已经在 0.3%聚乙烯亚胺浸泡过的 WhatmanGF/B 滤
30 纸快速真空过滤 (Brandel Cell Harvester)。用另外 7.5ml 的冰冷缓冲液冲洗滤纸、干燥并用液晶闪烁光谱测定法计数。

实施例 2

Cilomalast/低剂量吸入皮质类固醇(CIS)剂量 - 分布试验

试验设计:

- 这是一个轻度/中度哮喘患者的 IIB 期随机的安慰剂对照的剂量 - 分布试验, 一周进行单盲安慰剂试验, 6 周双盲治疗期和一周随访期。
- 试验人群: 在低剂量吸入皮质类固醇(不超过 500mcg 二丙酸丙酸氯地米松/天或相当量)不足以控制的, 年龄在 18 和 70 岁之间的患有轻度到中度哮喘的男性或女性患者是符合标准的。要求患者有对身高、年龄、性别和种族所预测的 $\geq 50\%$ 和 $\leq 80\%$ 普查的 FRV_1 和在给药 β -2 拮抗剂后有 12% 或更大的可逆性。在随机选择的基础就诊进行 7 天中的 4 天患者就有 6 或更高的症状总分。受试者数为 300 个可评估的患者。
- 将 cilomalast 以 5mg、10mg 和 15mg 一天两次给药 6 周。
- 尽管 ICS 的平均剂量是 652mcg, 受试者仍用丙酸氯地米松等同物的平均值 500mcg。
- 第一终点: 1 秒种内从起点到终点的水槽临床呼气体积(FEV_1)变化、每周和双盲药物第一次给药后 4 小时内的临床 FEV_1 的变化。
- 第二终点: 使用抢救药物和过夜症状。
- 第三终点: 临床上用力肺活量(FVC)、临床上最大呼气速率(PEFR)/在 25-75%(FRF_{25-75})和 75%(FEF_{75})的用力呼气速率、家庭 PEFR 变量、家庭 PEFR、症状总分。

评估标准

- 第一功效的测定定义为 1 秒种内从起点到终点的临床上水槽呼气体积(FEV_1)的变化。在双盲治疗期每周和双盲药物第一次给药后 4 小时期间也分析临床 FEV_1 的变化。第二功效变量是吸入/喷雾 β -2 拮抗剂的使用和过夜的哮喘症状。第三功效变量是用力的肺活量(FVC)、临床最大呼气速率(PEFR)、在 25-75%(FRF_{25-75})和 75%(FEF_{75})的用力呼气速度、家庭 PEFR 变量、家庭 PEFR(早晨和夜晚)、症状总分(夜晚、早晨和整个白天哮喘的复合分数)、早晨哮喘、整个白天的哮喘、吸入皮质类固醇使用、咳嗽、喘气、透不过气/胸紧、哮喘恶化率和医生和患者的整体评价。

试验结果:

- 在终点 ITT 的分析 15g 的 cilomalast BID 对安慰剂的水槽 FEV_1 没有

统计学意义的改进(0.16L;p=0.062)。

- 在终点 ITT 分析水槽 FEV₁ 的反应是以剂量为顺序的。
 - 如果排除 ICS 剂量>500mcg 丙酸氯地米松同时 cilomalast 15mg BID 的患者水槽 FEV₁ 有显著的改进(0.21L;p=0.033)。
- 5 · 对 cilomalast 的 15mg BID 的有力支持包括 4 小时 FEV₁、家庭 PEFr、FEF25-75 和医生和患者的总评估分数。

实施例 3

Cilomalast/低剂量吸入皮质类固醇(CIS)试验

试验设计：

- 10 · 患者轻度/中度哮喘的患者在≥800mcg 的丙酸氯地米松时的 R、DB、PC、DR。
- cilomalast[®]剂量是 5、10 和 15mg 每日两次共 4 周。
 - 2 周试验。
 - 第一终点：临床水槽 FEV₁。
- 15 · 第二终点：早晨的 PEFr、症状、PEFr 变量、夜晚 PEFr、临床 PEFr、PEFr25-75、PEFr75、所用的抢救药物。

试验结果：

- 在 ITT 分析中任何剂量组都没有显示出临床水槽 FEV₁ 的统计学上的显著变化。
- 20 · 从第一终点没有观察到剂量等级。
- 使用重复测定分析在 10mg 的 cilomalast BID 时统计学上改良的水槽 FEV₁ 是排除在<800mcg ICS 的患者(0.16L;p=0.009)
 - ICS(丙酸氯地米松)剂量范围从 100 到 4000mcg，平均 1136mcg。
 - 对 10g 的 cilomalast BID 作为有效剂量的有力支持也来自于在 4 小时
- 25 临床 FEV₁、临床 FVC、PEFr 的数值上的优越结果。
- 没有测出剂量-反应关系，水槽浓度与剂量成正比并类似于以前的试验。

表 1
在选择性试验中化合物间的对比

抗过敏原的试验

对比数据：抗过敏原的试验

	Ariflo 15mg bd	Singulaire	Ultair	ICS 800mcg 布地缩松	B2
%最大下降 LAR(治疗作用)	1.3	12.3	10.7	22.9	+6.9
%保护的最大 下降 LAR	无	36.4	30.8	32	没有下降
%LAR 的 AUC(治疗作用)	3.5	63.5	42.4	没做	
%保护的 AUC LAR	无	56.9	42.6	没做	

5 图例说明：cilomalast 的数据是从<652mcg 的 ICS 的哮喘患者的协议分析获得的。montelukast(MT)、布地缩松(BDP)和二者的数据是从可测定 Singulair 相对于吸入皮质类固醇的作用的 SingulairSBA 的单一试验中获得的。

10 在两种试验中安慰剂(Pbo)组间的行为有显著差异。结论是尽管在 cilomalast 试验中 Pbo 组也有改善的事实,当加入到低剂量的 ICS 时 cilomalast 优于 Singulair。

以上的描述和实施例都是为了说明本发明的,而不是对其加以限定。发明人所保护的内容参考本文以下的权利要求书。