(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119947727 A
(43)申请公布日 2025.05.06

(21)申请号 202380057766.0

(22)申请日 2023.08.07

(30)优先权数据
63/370,694 2022.08.08 US
63/370,696 2022.08.08 US
63/370,699 2022.08.08 US
63/502,977 2023.05.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2023/052083 2023.08.07

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/033625 EN 2024.02.15

(71)申请人 维罗纳制药公司
地址 英国卡迪夫

(72)发明人 塔拉·雷妮·莱奥特
凯思琳·里卡德 托马斯·本特松

(74)专利代理机构 北京华夏泰和知识产权代理有限公司 11662
专利代理师 阴亮

(51)Int.Cl.
A61K 31/519(2006.01)
A61K 9/12(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61P 11/08(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

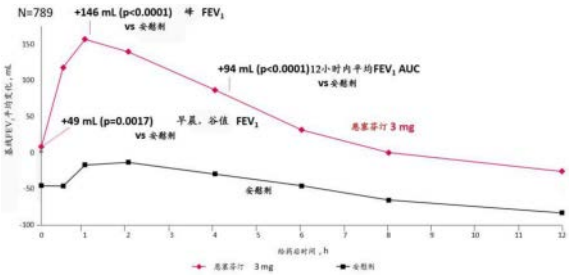
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54)发明名称

用于增加谷值肺功能的恩塞芬汀(RPL-554)

(57)摘要

本发明涉及用于在患有慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中增加谷值肺功能的方法中使用的化合物,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。本发明还涉及用于在患者中治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的化合物,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐;并且所述患者易患有被扰的睡眠。



CN 119947727 A

1.用于在患有慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中增加谷值肺功能的方法中使用的化合物,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

2.如权利要求1所述的化合物,其中作为维持疗法给予所述化合物。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中作为维持疗法每日两次给予所述化合物。

4.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括增加早晨谷值肺功能。

5.用于在患者中治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的化合物,其中:

所述化合物为恩塞芬汀或其药物可接受的盐;以及

所述患者易患有被扰的睡眠。

6.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述患者是易患有被扰的睡眠的患者,并且所述被扰的睡眠的患者患有选自失眠、睡眠呼吸暂停、发作性睡病、不安腿综合征、REM睡眠行为障碍、昼夜节律失调性睡眠障碍、睡眠异态、抑郁症、焦虑症、银屑病、皮炎、湿疹或荨麻疹中的一种或多种疾病或疾病状态。

7.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括通过吸入给予所述患者所述化合物。

8.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括通过雾化器吸入给予所述患者所述化合物。

9.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述的化合物是恩塞芬汀。

10.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括每天一次、两次或三次给予所述患者所述化合物。

11.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括一天两次给予所述患者所述化合物。

12.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括给予总日剂量为0.5至10mg,优选5至7mg的所述化合物。

13.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括以2至4mg的第一剂量和2至4mg的第二剂量一天两次给予所述患者所述化合物。

14.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括一天两次给予所述患者约3mg剂量的所述化合物(3mg BID),优选其中所述方法包括通过雾化器一天两次给予所述患者约3mg剂量的所述化合物。

15.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括每24小时至少一次,优选每24小时至少两次给予所述化合物持续至少8周,优选至少16周,更优选至少24周。

16.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述方法包括给予包含所述化合物的颗粒在稀释剂中的悬浮液的可吸入药物组合物。

17.如前述任一权利要求所述的化合物,其中所述化合物与毒蕈碱受体拮抗剂、β-肾上腺素受体激动剂或吸入性皮质类固醇组合使用。

18.在患有COPD的患者中增加谷值肺功能的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量的化合物,所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

19.在患者中治疗COPD的方法,所述方法包括给予所述患者治疗有效量的化合物,所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐,其中所述患者易患有被扰的睡眠。

20.化合物在制备用于在患有COPD的患者中增加谷值肺功能的方法中使用的药物中的

用途,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

21.化合物在制备用于治疗COPD的药物中的用途,所述化合物为恩塞芬汀或其药物可接受的盐,其中所述患者易患有被扰的睡眠。

22.具有以下组成的悬浮液制剂:

组分	浓度(mg/mL)
恩塞芬汀颗粒(RPL554)	1.2
聚山梨醇酯20(Tween20)	0.50
脱水山梨醇单月桂酸酯(span20)	0.05
磷酸二氢钠二水合物	0.744
磷酸氢二钠二水合物	0.853
氯化钠溶液	8.60
水	适量至1mL

。

用于增加谷值肺功能的恩塞芬汀(RPL-554)

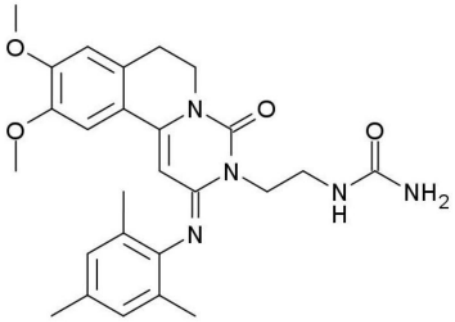
发明领域

[0001] 本发明涉及在患有慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中增加谷值肺功能。本发明还涉及在易患有被扰的睡眠的患者中治疗COPD。

[0002] 发明背景

[0003] 恩塞芬汀(N-(2-{(2E)-9,10-二甲氧基-4-氧代-2-[(2,4,6-三甲基苯基)亚氨基]-6,7-二氢-2H-嘧啶并[6,1-a]异喹啉-3(4H)-基}乙基)脲;也称为RPL554)的是双PDE3/PDE4抑制剂并且描述于WO00/58308A1中。

[0004] 作为组合的PDE3/PDE4抑制剂,恩塞芬汀具有支气管扩张和抗炎活性,并且可用于治疗包括慢性阻塞性肺病(COPD)在内的呼吸系统疾病。下面显示了恩塞芬汀的化学结构。

[0005] 

[0006] COPD是影响世界范围内大量人的进行性的长期病症。持续的症状包括呼吸困难和咳嗽。COPD的治疗通常包括维持疗法,其中定期(例如每日一次或两次)给予患者药物以改善肺功能并改善COPD的症状。

[0007] COPD患者的肺功能通常在维持疗法期间跟随一个周期。COPD中的肺功能可以通过确定患者的一秒钟内的用力呼气量(FEV_1)来测量。在给药后的时间内,肺功能得到改善,在给药后的一段时间内达到峰值改善。然后,患者的肺功能向着谷值肺功能的降低:即在维持疗法期间肺功能周期中的最低点。谷值肺功能通常在维持疗法药物的下一次给药之前不久发生。例如,对于每日两次(早晨和晚间)维持疗法,谷值肺功能通常在早晨给药(早晨谷值肺功能)和晚间给药(晚间谷值肺功能)之前立即发生。

[0008] 在维持疗法期间实现的谷值肺功能可以对COPD患者的症状和/或生活质量具有显著影响。在维持疗法期间的一个阶段,谷值肺功能有效地代表最差的肺功能。对于每日两次的给药,早晨谷值肺功能通常与患者睡着的一段时间一致。这意味着患者在部分夜间能够具有较差的肺功能,扰乱他或她的睡眠(例如由于有限的氧被吸收)并引起疲劳,从而降低生活质量。这在已经例如由于睡眠障碍和扰乱睡眠的共病而造成的患有被扰的睡眠的COPD患者中尤其如此。

[0009] 如果可以改善肺功能,则可以更一致地改善COPD的症状和生活质量。早晨谷值肺功能的改善对于已经易患有睡眠中断的那些患者是特别有益的。

[0010] 公开了许多用于治疗COPD的药物。然而,它们在改善谷值肺功能,特别是早晨值谷肺功能方面并不都是同样有效的。将特别有效地改善谷值肺功能的特定药物给予特定的治疗需要的患者,以优化药理学干预的治疗效果,这在临床上是有利的。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明的发现是,当用作维持疗法时,恩塞芬汀在增加COPD患者的谷值肺功能方面是特别有效的。特别地,恩塞芬汀可以改善COPD患者的早晨谷值肺功能,这对于例如由于影响睡眠的共病导致的易患有睡眠障碍的COPD患者是特别有益的。

[0013] 因此,本发明提供了用于在患有慢性阻塞性肺病(COPD)的患者中增加谷值肺功能的方法中使用的化合物,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

[0014] 本发明还提供了用于在患者中治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的化合物,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐;患者易患有被扰的睡眠。

[0015] 本发明还提供了在患有COPD的患者中增加谷值肺功能的方法,该方法包括给予患者治疗有效量的化合物,该化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

[0016] 本发明还提供了在患中者治疗COPD的方法,该方法包括给予患者治疗有效量的的化合物,该化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐,其中患者易患有被扰的睡眠。

[0017] 本发明还提供了化合物在制备用于在患有COPD的患者中增加谷值肺功能的方法中使用的药物中的用途,其中所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。

[0018] 本发明还提供了化合物在制备用于治疗COPD的药物中的用途,该化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐,其中所述患者易患有被扰的睡眠。

[0019] 附图简要说明

[0020] 图1示出了在第12周时12小时的FEV_1曲线。

[0021] 发明详述

[0022] 患者通常接受该化合物作为维持疗法。可以每日一次、两次或三次给予患者该化合物。优选作为每日两次维持疗法给予该化合物。

[0023] 在患有COPD的患者中谷值肺功能的增加通常通过测量谷值FEV_1的增加来确定,即在作为维持疗法的一部分给予化合物之前不久的患者的FEV_1。例如,谷值肺功能的改善可以由维持疗法药物的变化引起。

[0024] 该方法可包括增加早晨谷值肺功能(即睡眠后的谷值肺功能)。早晨谷值肺功能可以通过在早晨作为维持疗法的一部分给予化合物之前不久测定患者的FEV_1来测量。例如,FEV_1可以在早晨给予化合物之前少于1小时测量。早晨谷值FEV_1可以是在先前晚间给药后11.5至12小时测量的FEV_1。

[0025] 通常地,本文所用的FEV_1和FVC如Standardisation ofSpirometry(肺活量测定法标准化)Eur J 2005;26;319-338所述进行测量。

[0026] 在COPD患者中改善谷值肺功能能够改善睡眠。这在易患有被扰睡眠的患者中是特别重要的。易患有被扰的睡眠的患者通常患有直接影响其睡眠能力的病症(例如失眠或睡眠呼吸暂停),或者患有间接使其更难以睡眠的病症(例如刺激皮肤并使患者更难以睡觉或保持睡觉的皮肤病症,例如牛皮癣)。

[0027] “易患有被扰的睡眠的患者”通常是患有选自肥胖、失眠、睡眠呼吸暂停、发作性睡病、不安腿综合征、REM睡眠行为障碍、昼夜节律失调性睡眠障碍、睡眠异态、抑郁症、焦虑症、银屑病、皮炎、湿疹或荨麻疹中的一种或多种疾病或疾病状态的患者。例如,该化合物可用于治疗患有COPD和睡眠呼吸暂停的患者的COPD。该化合物可用于治疗患有COPD和诸如银屑病、皮炎、湿疹或荨麻疹的皮肤病的患者的COPD。

[0028] 改善的谷值肺功能能够显著帮助COPD患者锻炼。因此,在优选的实施方案中,该患者患有肥胖。

[0029] 患者可以是男性。患者可以是女性。患者可以具有大于或等于65岁的年龄。患者可以具有小于65岁的年龄。患者可以服用选自长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、长效β-激动剂(LABA)和吸入性皮质类固醇(ICS)中的一种或多种的背景药物。

[0030] 所述化合物是恩塞芬汀或其药物可接受的盐。药物可接受的盐是本领域技术人员熟知的。通常地,该化合物是恩塞芬汀(即恩塞芬汀游离碱)。

[0031] 该方法通常包括通过吸入给予患者该化合物。包含化合物和一种或多种药物可接受的赋形剂或稀释剂的药物组合物通常通过诸如通过雾化器、加压定量吸入器(pMDI)或干粉吸入器(DPI))的吸入给予患者。

[0032] 优选地,该方法包括通过从雾化器吸入给予患者该化合物。雾化器将液体药物组合物气雾化成气雾剂,其被吸入患者的呼吸道中。雾化器的实例包括软雾雾化器、振动网雾化器、射流雾化器和超声雾化器。合适的雾化器装置包括Philips I-neb™(Philips)、Philips SideStream(Philips)、Aeroneb®(Philips)、Philips InnoSpire Go(Philips)、Pari LC Sprint(Pari GmbH)、AERxR™肺部递送系统(Aradigm Corp)和Pari LC Plus可再用雾化器(Pari GmbH)。雾化器例如可以是具有PARI Vios®PRO气溶胶递送系统PARI BOY®压缩机的PARI LC Sprint射流雾化器。化合物可经由雾化器吸入1至15分钟。

[0033] 通常地,该方法包括向患者每天一次、两次或三次,例如每天两次或三次给予该化合物。化合物可以通过吸入一天一次、两次或三次给予患者。优选地,该方法包括通过一天两次吸入给予患者该化合物。该方法可以包括在早晨(例如在醒来后3小时内)给予第一剂量的化合物以及在晚间(例如在睡觉前3小时内)给予第二剂量的化合物。通常,早晨和晚间剂量间隔10至14小时给药,例如间隔约12小时给药。

[0034] 该化合物可以以任何合适的治疗有效量使用。通常地,化合物的日剂量为0.1至20mg。通常地,该方法包括给予总日剂量为0.5至10mg的化合物。优选地,化合物(例如,恩塞芬汀游离碱)的总日剂量为5至7mg,例如约6mg/天。如本文所用,术语“约”可表示所述值的±10%的变化。化合物的总日剂量可以是6.0mg。

[0035] 通常地,所述化合物以相同或相似的两个单独剂量一天给予两次。例如,该方法可以包括以1至5mg的第一剂量和1至5mg的第二剂量每天两次给予患者化合物。通常,该方法可以包括以2至4mg的第一剂量和2至4mg的第二剂量每天两次给予患者化合物。

[0036] 优选地,该方法包括每天通过吸入给予患者两剂约3mg的恩塞芬汀游离碱。该方法优选地包括每天两次(3mg BID)通过吸入给予患者约3mg剂量的化合物。更优选地,该方法包括通过雾化器一天两次给予患者约3mg剂量的化合物。每一剂量可以是通过雾化器给予3.0mg游离碱恩塞芬汀。

[0037] 该化合物通常用作维持疗法。通常地,该方法包括每天至少一次给予患者该化合物至少8周。可以每天至少一次给予患者该化合物至少16周,优选至少24周。可以每日给予患者该化合物至少1年。该方法可以包括每24小时至少一次,优选每24小时至少两次给予患者该化合物至少8周,优选至少16周,更优选至少24周。

[0038] 该化合物优选作为悬浮液制剂,即包含该化合物的颗粒在稀释剂中的悬浮液给药。或者,化合物可以干粉形式递送,例如包含含有化合物的颗粒和诸如乳糖的载体颗粒的

干粉。

[0039] 该方法通常包括给予包含化合物的颗粒在稀释剂中的悬浮液的可吸入药物组合物。包含化合物的颗粒通常具有0.5μm至5.0μm的Dv50的粒度分布。颗粒优选具有1.0μm至2.0μm的Dv50。

[0040] 本文通过参考Dv50值来描述粒度,Dv50值是体积分布的中值粒度。因此,一半体积的颗粒具有小于Dv50值的直径,而一半体积的颗粒具有大于Dv50值的直径。这是描述粒度分布的公知方式。

[0041] 如本文所述用于测量Dv50值的技术通常是激光衍射。包含化合物的颗粒的粒度分布可以通过使用湿粉末分散体系的激光衍射来测量。例如,能够使用Malvern Spraytec的激光衍射并结合湿分散池来测量粒度分布。通常地,Malvern Spraytec的仪器参数如下:

[0042] • 颗粒-标准不透明颗粒;

[0043] • 折射率粒子-1.50;

[0044] • 折射率(虚部)-0.50;

[0045] • 颗粒密度-1.00;

[0046] ●分散剂的折射率-1.33;

[0047] • 控制器单元-1000RPM;

[0048] • 测量类型-定时;

[0049] • 初始采样时间-30s;

[0050] • 遮光-20%至30%;

[0051] • 分散剂-1%聚山梨醇酯20的去离子水溶液。

[0052] 包含化合物的颗粒通常包含恩塞芬汀(即恩塞芬汀游离碱)。包含化合物的颗粒可以包含相对于颗粒总重量的至少90%重量比的恩塞芬汀游离碱。所述颗粒可以包含至少99%重量比的恩塞芬汀。颗粒可以由恩塞芬汀组成。

[0053] 包含化合物的颗粒在可吸入药物组合物中的浓度通常为0.1至5.0mg/mL,优选0.1至2.5mg/mL,更优选1.0至2.0mg/mL。

[0054] 可吸入药物组合物通常还包含一种或多种张力调节剂、一种或多种缓冲剂和一种或多种表面活性剂。张力调节剂通常是氯化钠。

[0055] 缓冲液的实例包括柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液和碳酸氢盐缓冲液。优选地,缓冲剂是磷酸盐缓冲剂,例如磷酸二氢钠二水合物和/或磷酸二钠二水合物。

[0056] 表面活性剂的实例包括卵磷脂,油酸,聚氧乙烯二醇烷基醚(例如PEG 300、PEG 600、PEG 1000、Brij 30、Brij 35、Brij 56、Brij 76和Brij 97),聚丙二醇(例如PPG 2000),葡糖苷烷基醚,聚氧乙烯二醇辛基苯酚醚,聚氧乙烯二醇烷基苯酚醚,甘油烷基酯,聚氧乙烯二醇脱水山梨醇烷基酯(聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80),脱水山梨醇烷基酯(例如脱水山梨醇单月桂酸酯(Span 20)、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span 80)和脱水山梨糖醇三油酸酯(Span 85)),椰油酰胺MEA,椰油酰胺DEA,十二烷基二甲基胺氧化物,聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(泊洛沙姆),聚乙二醇和聚环氧丙烷的嵌段共聚物(例如Pluronic表面活性剂),聚乙烯吡咯烷酮K25,聚乙烯醇,低聚乳酸,二辛基磺基琥珀酸钠和聚乙氧基化牛油胺(POEA)。

[0057] 优选地,所述一种或多种表面活性剂包括聚山梨醇酯和/或脱水山梨糖醇烷基酯。

一种或多种表面活性剂可以例如包括聚山梨醇酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯)或聚山梨醇酯80(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯)。一种或多种表面活性剂可以例如包括脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Span 20)、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span 80)或脱水山梨糖醇三油酸酯(Span 85)。优选地,无菌液体介质包括聚山梨醇酯20和/或脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Span 20)。

[0058] 例如,所述方法可以包括给予患者可吸入液体药物组合物,所述可吸入液体药物组合物包含:

[0059] • 水;

[0060] • 由浓度为0.1至20mg/mL的恩塞芬汀游离碱组成的颗粒;

[0061] • 一种或多种张力调节剂,其总浓度为1.0至15mg/mL;

[0062] • 一种或多种缓冲剂,其总浓度为0.1至4mg/mL;以及

[0063] • 一种或多种表面活性剂,其总浓度为0.05至3mg/mL。

[0064] 可吸入液体药物组合物可以包含:

[0065] • 水;

[0066] • 由浓度为0.5至6mg/mL的恩塞芬汀游离碱组成的颗粒;

[0067] • 氯化钠,其浓度为5至12mg/mL;

[0068] • 磷酸二氢钠二水合物,其浓度为0.3至2mg/mL;

[0069] • 磷酸氢二钠二水合物,其浓度为0.3至2mg/mL;

[0070] • 聚山梨醇酯20,其浓度为0.1至1.5mg/mL;以及

[0071] • 脱水山梨糖醇单月桂酸酯,其浓度为0.01至0.5mg/mL。

[0072] 该化合物可以与第二活性剂组合使用。可以与第二活性剂分别或同时给予该化合物。患者可能已经正在服用第二种活性剂作为COPD的背景疗法。或者,使用第二活性剂的治疗可以在与使用化合物治疗大致相同的时间开始。可以以固定的组合给予化合物和第二活性剂。

[0073] 第二种活性剂通常是毒蕈碱受体拮抗剂、β-肾上腺素受体激动剂或吸入性皮质类固醇。因此,该化合物可以与毒蕈碱受体拮抗剂、β-肾上腺素受体激动剂或吸入性皮质类固醇联合使用。第二活性剂可以是长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA)或长效β-肾上腺素受体激动剂(LABA)。

[0074] LAMA的实例包括阿地铵、达罗铵、噻托铵、格隆铵和乌美铵。LABA的实例包括沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗、维兰特罗、奥达特罗、阿贝特罗和卡莫特罗。吸入性皮质类固醇的实例包括倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德、莫米松和糠酸氟替卡松。

[0075] 患者可以使用β-激动剂(例如沙丁胺醇)作为抢救药物。

[0076] 通过以下实施例更详细地描述本发明。

实施例

[0077] 研究设计

[0078] 进行临床研究以确定与安慰剂相比,恩塞芬汀在治疗COPD中的功效。通过雾化器以3mg的剂量每天两次(BID)给予恩塞芬汀,持续24周。该研究为多中心,随机,双盲,平行

组,安慰剂对照试验,约800名患者,并且5:3随机。

[0079] 研究人群包括年龄为40至80岁的患有中度至重度COPD($FEV_1$30%至70%p.n,FEV_1/用力肺活量[FVC]比值<0.7、mMRC≥2)的患者。随机分层(a)使用稳定的背景维持LAMA或LABA疗法(约50%,是或否)以及(b)吸烟(当前或以前)。吸入性皮质类固醇(ICS)维持疗法允许根据某些规定在高达20%的患者中进行。

[0080] 在给药后第12周,研究的主要终点是与基线相比平均FEV_1曲线下面积$(AUC)_{0-12h}$的变化。研究的次要终点包括:在给药后第12周,4小时的峰值FEV_1;在第12周,早晨的谷值FEV_1;以及其他终点,包括在24周内中度/重度COPD恶化频率。

[0081] 方法

[0082] COPD严重程度如下得出:轻度:80%<=FEV_1,中度:50%<=FEV_1<80%预测的,重度:30%<=FEV_1<50%预测的,以及非常严重:FEV_1<30%预测的,在筛查时给予支气管扩张剂后。

[0083] 基线FEV_1是在第一次给药当天的研究药物之前进行的两次测量的平均值,即≤40分钟,并且恰好在第一天的给药前进行。

[0084] 平均FEV_1 AUC_{0-12h}定义为FEV_1在12小时内的曲线下面积除以12小时。

[0085] 第12周的早晨谷值FEV_1定义为在先前晚间给药后11.5至12小时评估的FEV_1。

[0086] 制剂

[0087] 在安瓿中以2.5mL单位剂量形式提供研究产品和安慰剂并通过雾化器给药。研究产品(恩塞芬汀混悬液制剂)和安慰剂的制剂示于下表1中。

[0088]

组成	浓度(mg/mL)
恩塞芬汀颗粒(RPL554)	1.2(对于活性物质)或0(对于安慰剂)
聚山梨醇酯20(Tween20)	0.50
脱水山梨醇单月桂酸酯(span20)	0.05
磷酸二氢钠二水合物	0.744
磷酸氢二钠二水合物	0.853
氯化钠溶液	8.60
水	适量至1mL

[0089] 表1

[0090] 结果

[0091] 在第12周达到平均$FEV_1$$(AUC)_{0-12h}$的主要终点。所有亚组都显示出用恩塞芬汀改善肺功能,这在统计学上是显著的。结果示于表2中。

[0092]

在给药后第 12 周，平均 FEV_1 $(AUC)_{0-12h}$：基线的变化(CFB)	**恩塞芬汀 3mg** (n = 498)	**安慰剂** (n = 291)
观察到的 N	424	231
平均基线 FEV_1，L	1.3323	1.2316
CFB 最小二乘平均值，mL (95% CI)	48.2 (30.0, 66.5)	-45.7 (-69.7, -21.6)
安慰剂校正的 CFB LS 平均差，mL (95% CI)	93.9 (64.5, 123.3)	-
p 值	< 0.0001	-

[0093] 表2

[0094] 在第12周时，恩塞芬汀对早晨谷值FEV_1的影响显示在表3中。

[0095]

第 12 周，早晨 FEV_1	**恩塞芬汀 3mg (n = 498)**	**安慰剂 (n = 291)**
观察到的 N	434	242
平均基线 FEV_1，L	1.2934	1.2386
CFB 最小二乘平均值，mL (95% CI)	6.3 (-12.3,24.9)	-42.6 (-67.3, -17.9)
安慰剂校正的 CFB LS 平均差，mL (95% CI)	48.9 (18.3,79.5)	-
P 值	0.0017	-

[0096] 表3

[0097] 早晨谷值FEV_1在第12周显示出统计学上显著的效果，证实了每日两次给药间隔。

[0098] 结论

[0099] 已经发现，在研究中，恩塞芬汀在COPD患者的所有亚组中提供了肺功能的统计学上显著的改善。此外，已发现恩塞芬汀在改善谷值肺功能方面特别有效，特别是通过增加早晨谷值FEV_1。

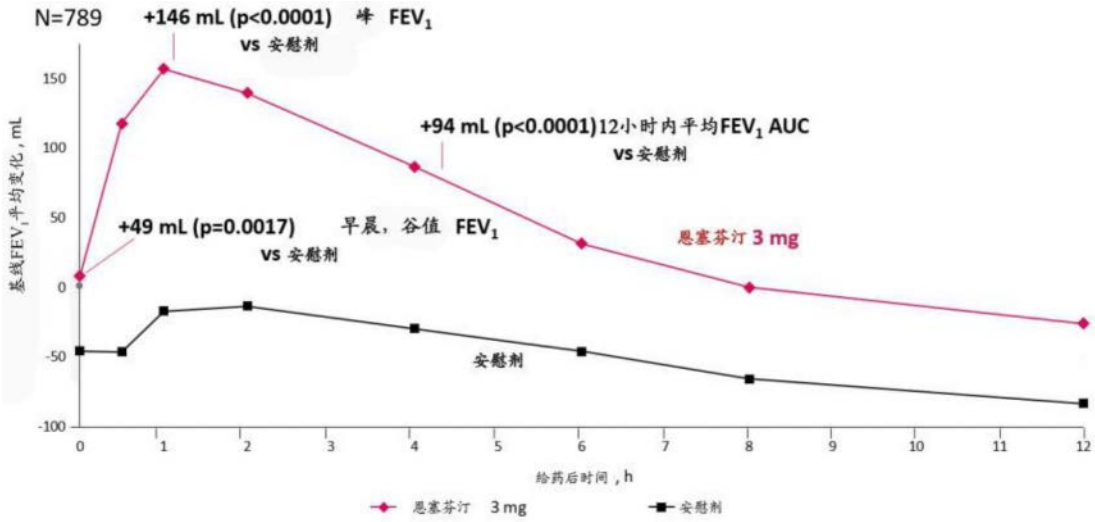

N=789
+146 mL (p<0.0001) 峰 FEV1
vs 安慰剂
+94 mL (p<0.0001)12小时内平均FEV1 AUC
vs安慰剂
+49 mL (p=0.0017) 早晨，谷值 FEV1
vs 安慰剂
恩塞芬汀 3 mg
安慰剂
基线FEV1平均变化，mL
150
100
50
0
-50
-100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
给药后时间，h
恩塞芬汀 3 mg
安慰剂

图1