



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102481293 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 30

(21) 申请号 201080037674. 9

代理人 陈桢

(22) 申请日 2010. 06. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/220, 420 2009. 06. 25 US

61/225, 970 2009. 07. 16 US

61/310, 525 2010. 03. 04 US

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 9/24 (2006. 01)

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 02. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2010/050712 2010. 06. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02010/151216 EN 2010. 12. 29

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

申请人 波曾股份有限公司

(72) 发明人 B. 奥尔特 C. 黄 E. 奥莱曼斯

J. R. 普拉切特卡 M. 索斯特克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书 4 页 说明书 24 页

(54) 发明名称

治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于通过给予单位剂量形式的药物组合物来治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症的方法, 所述药物组合物包含萘普生或其药用盐以及艾美拉唑或其药用盐。所述单位剂量形式设计为独立于 pH(例如 pH 为 0 或更高) 释放至少部分艾美拉唑而直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时萘普生才释放。

1. 一种方法,包括通过对具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者给予单位剂量形式的药物组合物来治疗所述患者的疾病或病症,所述药物组合物包含 a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,和 b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及(ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述患者需要长期 NSAID 治疗。

3. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述疾病或病症选自疼痛和炎症。

4. 权利要求 1 或 2 的方法,其中所述疾病或病症选自骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎以及它们的组合。

5. 权利要求 1-4 中任一项的方法,其中所述患者正在服用低剂量的阿司匹林。

6. 权利要求 1-5 中任一项的方法,其中所述药物组合物降低所述患者发展胃十二指肠溃疡的风险。

7. 权利要求 1-5 中任一项的方法,其中所述药物组合物降低所述患者发展十二指肠溃疡的风险。

8. 权利要求 1-5 中任一项的方法,其中所述药物组合物降低所述患者发展胃溃疡的风险。

9. 权利要求 1-8 中任一项的方法,其中相比于 EC- 萘普生,所述患者用所述单位剂量形式的药物组合物治疗更久。

10. 权利要求 1-8 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物,给药至少约 1 个月。

11. 权利要求 1-8 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物,给药至少约 3 个月。

12. 权利要求 1-8 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物,给药至少约 6 个月。

13. 权利要求 1-12 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式的药物组合物为多层片剂,其包含至少一层片芯以及至少第一层和第二层,其中:

(a) 所述片芯包含萘普生或其药用盐;

(b) 所述第一层为包衣层,其在周围介质的 pH 为约 3.5 或更高时至少开始释放所述萘普生或其药用盐;以及

(c) 所述第二层为艾美拉唑或其药用盐,其中所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 0 或更高时被释放。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 1 或更高时被释放。

15. 权利要求 13 的方法,其中所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 0 至约 2 时被释放。

16. 权利要求 13-15 中任一项的方法,其中至少部分所述艾美拉唑或其药用盐不用肠溶包衣层包衣。

17. 权利要求 13-16 中任一项的方法,其中所述第一层为肠溶包衣层。

18. 权利要求 13-17 中任一项的方法,其中所述多层片剂基本上不含有碳酸氢钠。

19. 权利要求 13-18 中任一项的方法,其中在周围介质的 pH 为约 4.0 或更高时,所述第一层开始释放所述萘普生或其药用盐。

20. 权利要求 13-18 中任一项的方法,其中在周围介质的 pH 为约 4.5 或更高时,所述第一层开始释放所述萘普生或其药用盐。

21. 权利要求 1-20 中任一项的方法,其中所述足以使胃 pH 升高的艾美拉唑或其药用盐的量为 20mg。

22. 权利要求 1-20 中任一项的方法,其中所述萘普生或其药用盐的治疗有效量选自 375mg 和 500mg。

23. 权利要求 22 的方法,其中所述萘普生或其药用盐的治疗有效量为 375mg。

24. 权利要求 22 的方法,其中所述萘普生或其药用盐的治疗有效量为 500mg。

25. 一种方法,包括通过对具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者给予适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物来治疗所述患者的疾病或病症,所述药物组合物包含:

(a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,所述艾美拉唑或其药用盐在所述剂量形式置于水性介质中时独立于 pH 立即溶解,以及

(b) 萘普生或其药用盐,其中所述萘普生或其药用盐由包衣层包围,所述包衣层在 pH 低于 3.5 的水性介质中在约 37°C 的温度基本上不溶;以及

其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

26. 权利要求 25 的方法,其中所述风险与长期 NSAID 治疗相关。

27. 权利要求 25 的方法,其中所述风险与患者的年龄相关。

28. 权利要求 25 的方法,其中所述风险与长期 NSAID 治疗以及在所述 NSAID 治疗之前或所述在 NSAID 治疗过程中低剂量阿司匹林的给予相关。

29. 权利要求 25-28 中任一项的方法,其中所述方法降低胃十二指肠溃疡发生的风险。

30. 权利要求 25-28 中任一项的方法,其中所述方法降低十二指肠溃疡发生的风险。

31. 权利要求 25-30 中任一项的方法,其中针对选自下述的疾病或病症治疗所述患者:疼痛、炎症、骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎以及它们的组合。

32. 权利要求 25-31 中任一项的方法,其中所述艾美拉唑或其药用盐以在口服给予患者所述剂量形式时有效地使患者胃液的 pH 升高到至少 3.5 的量存在。

33. 权利要求 25-32 中任一项的方法,其中所述艾美拉唑或其药用盐以 10mg 至 50mg 的量存在。

34. 权利要求 25-32 中任一项的方法,其中所述艾美拉唑或其药用盐以 20mg 的量存在。

35. 权利要求 25-34 中任一项的方法,其中所述萘普生或其药用盐的量为 200mg 至 600mg。

36. 权利要求 25-34 中任一项的方法,其中所述萘普生或其药用盐的量为 375mg。

37. 权利要求 25-34 中任一项的方法,其中所述萘普生或其药用盐的量为 500mg。

38. 权利要求 25-37 中任一项的方法,其中所述药物组合物配制为每日两次给予患者。

39. 权利要求 25-38 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物,给药至少约 1 个月。

40. 权利要求 25-38 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形

式的药物组合物,给药至少约 3 个月。

41. 权利要求 25-38 中任一项的方法,其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物,给药至少约 6 个月。

42. 权利要求 25-41 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式为片剂。

43. 权利要求 25-41 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式为含有珠子或小片的胶囊剂。

44. 权利要求 25-42 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式为包含片芯以及两层或更多层的片剂,其中

(a) 所述萘普生或其药用盐在所述片芯内;

(b) 第一层包围所述片芯且第一层为在 pH 低于 3.5 的水性介质中和在约 37°C 的温度基本上不溶的包衣层;以及

(c) 包含艾美拉唑或其药用盐的至少一层第二层包围第一层的包衣层。

45. 权利要求 25-42 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式为多层片剂,其包含片芯和至少一层围绕片芯的第一层以及围绕所述第一层的第二层,其中:

(a) 所述片芯包含萘普生或其药用盐;

(b) 所述第一层为包衣层,其在使用 USP 浆法在 1000ml 0.1N HCl 以 75rpm 在 37°C \pm 0.5°C 测试 2 小时后释放小于 10% 的萘普生或其药用盐;以及

(c) 所述第二层包含艾美拉唑或其药用盐和至少一种赋形剂,其中所述第二层在使用 2 小时的 USP 浆法在 1000ml 0.1N HCl 以 75rpm 在 37°C \pm 0.5°C 测试 30 分钟后至少 95% 溶解。

46. 权利要求 25-44 中任一项的方法,其中所述单位剂量形式还包含包围所述单位剂量形式的最外层的药理学惰性的水溶性包衣层或薄膜。

47. 权利要求 47 的方法,其中所述惰性包衣层或薄膜包含水溶性糖。

48. 权利要求 25-47 中任一项的方法,其中相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐的治疗,给予所述单位剂量形式更有效地降低溃疡风险。

49. 一种方法,包括通过给予权利要求 1 的所述单位剂量形式来改善需要萘普生或其药用盐的频繁每日剂量的患者的顺应性。

50. 一种方法,包括通过给予权利要求 1 的所述单位剂量形式来改善需要萘普生或其药用盐的长期每日剂量的患者的顺应性。

51. 一种方法,包括通过对具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者给予适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物来治疗所述患者的疾病或病症,所述药物组合物包含:

(a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,所述艾美拉唑或其药用盐在所述剂量形式置于水性介质中时独立于 pH 立即溶解,以及

(b) 萘普生或其药用盐,其中所述萘普生或其药用盐由包衣层包围,所述包衣层在 pH 低于 3.5 的水性介质中在约 37°C 的温度基本上不溶;以及

其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者的胃灼热相关的症状。

52. 权利要求 51 的方法,其中相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗所述患者,所述单位剂量形式的给予更多地降低所述患者的胃灼热相关的症状。

53. 权利要求 51 或 52 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 1 个月。

54. 权利要求 51 或 52 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 3 个月。

55. 权利要求 51 或 52 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 6 个月。

56. 一种方法, 包括通过对具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者给予适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物来治疗所述患者的疾病或病症, 所述药物组合物包含:

(a) 艾美拉唑或其药用盐, 其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5, 所述艾美拉唑或其药用盐在所述剂量形式置于水性介质中时独立于 pH 立即溶解, 以及

(b) 萘普生或其药用盐, 其中所述萘普生或其药用盐由包衣层包围, 所述包衣层在 pH 低于 3.5 的水性介质中在约 37°C 的温度基本上不溶; 以及

其中所述药物组合物降低所述患者的消化不良相关的症状。

57. 权利要求 56 的方法, 其中相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗所述患者, 对所述患者给予所述单位剂量形式更多地降低所述患者的消化不良相关的症状。

58. 权利要求 55 或 56 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 1 个月。

59. 权利要求 55 或 56 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 3 个月。

60. 权利要求 55 或 56 的方法, 其中对所述患者一天两次给予所述单位剂量形式的药物组合物, 给药至少约 6 个月。

61. 权利要求 1 的方法, 其中所述溃疡为胃溃疡, 所述患者的年龄 ≥ 60 岁, 且相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 60 岁的患者, 对所述患者给予所述单位剂量形式导致所述患者发展胃溃疡的相对风险降低 70 至 100%。

62. 权利要求 25 的方法, 其中所述溃疡为胃溃疡, 所述患者的年龄 ≥ 60 岁, 且相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 60 岁的患者, 对所述患者给予所述单位剂量形式导致所述患者发展胃溃疡的相对风险降低 70 至 100%。

63. 权利要求 61 或 62 的方法, 其中相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 60 岁的患者, 对所述患者给予所述单位剂量形式导致所述患者发展胃溃疡的相对风险降低 89.2%。

治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症的方法,其通过对有此需要的所述患者给予单位剂量形式的药物组合物且由此降低患者发展溃疡的风险,所述药物组合物包含萘普生或其药用盐以及艾美拉唑或其药用盐。

背景技术

[0002] 超过一千五百万美国人每天服用非甾体抗炎药物 (NSAID) 以治疗疼痛和 / 或炎症。尽管 NSAID 仍然为疼痛和炎症的关键疗法,但是存在 NSAID 疗法的长期上胃肠道 (UGI) 溃疡和溃疡并发症诸如出血和穿孔的实质风险。使用常规 NSAID 的胃十二指肠溃疡 (GDU) 的累积发生率报道为高达 25-30% (3 个月) 以及 45% (6 个月),而安慰剂为 3-7%。在任意给定的时间,NSAID 使用者中的 UGI 溃疡的发生率已经估计为高达 30%。与发展 UGI 溃疡的 NSAID 使用者相关的风险因子包括:年龄 ≥ 50 岁,UGI 溃疡或出血的病史,或伴随的阿司匹林使用。与在长期 NSAID 使用者中溃疡的增加的发生率相关的机制可为复杂的,但认为胃酸结合 UGI 粘膜的保护性机制的减少与该病理有关。UGI 粘膜损伤包括瘀点、糜烂和溃疡。此外,一旦粘膜损伤发生,所述酸具有损害正常止血和愈合的能力。这些因素结合某些 NSAID 的已知抗血小板作用可增加胃肠 (GI) 损伤和出血的风险。NSAID 的 UGI 作用也包括:消化不良(在 NSAID 疗法的多达 40% 的患者中发生)、腐蚀性食管炎 (EE) (在 21% 的常规 NSAID 使用者中发生) 以及增加胃食管返流疾病的症状。此外,阿司匹林和 NSAID 的共同使用增加了严重 GI 事件的风险。

[0003] 相比于 EC- 萘普生,包含立即释放 (IR) 的艾美拉唑镁盐和肠溶包衣 (EC) 的萘普生的药物制剂已经发现在具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中降低溃疡发生率。相比于 EC- 萘普生,也发现所述制剂降低在服用低剂量阿司匹林 (LDA) 的具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的溃疡发生率。此外,相比于服用 EC- 萘普生的患者,服用该 IR 艾美拉唑和 EC- 萘普生的新制剂的患者能够持续进行更长的治疗。

发明内容

[0004] 在一个方面,本发明涉及一种方法,包括治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症,其通过对有此需要的所述患者给予单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含 a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,和 b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放 (coordinated release) 以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及 (ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

[0005] 在另一方面,本发明涉及治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症的方法,其通过对所述患者给予适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物,所

述药物组合物包含 (a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,所述艾美拉唑或其药用盐在所述剂量形式置于水性介质中时独立于 pH 立即溶解,以及 (b) 萘普生或其药用盐,其中所述萘普生或其药用盐由包衣层包围,所述包衣层在 pH 低于 3.5 的水性介质中在约 37°C 的温度基本上不溶;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

[0006] 在另一方面,在患者中的 NSAID- 相关的胃十二指肠溃疡的风险可与长期 NSAID 治疗、患者的年龄(例如如果患者年龄为 50 岁或更大)、在所述 NSAID 治疗(短期或长期治疗)之前或在 NSAID 治疗过程中给予阿司匹林或它们任意的组合相关。

[0007] 在另一方面,本申请披露的所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展胃溃疡、十二指肠溃疡(DU)、胃十二指肠溃疡或它们的组合的风险。

[0008] 在另一方面,所述疾病或病症可为例如疼痛、炎症、骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎或它们任意的组合。

[0009] 在另一方面,本申请披露的所述单位剂量形式的药物组合物每日例如每日两次给予所述患者。在另一方面,本申请披露的所述单位剂量形式的药物组合物对所述患者例如每日两次给药至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月、至少约 6 个月、至少约 7 个月、至少约 8 个月、至少约 9 个月、至少约 10 个月、至少约 11 个月、至少约 12 个月、至少约 18 个月或至少约 24 个月。

[0010] 在另一方面,本申请披露的所述单位剂量形式的药物组合物可包含以在所述剂量形式口服给予所述患者时有效地使患者胃液的 pH 升高到至少 3.5、至少 4.0、至少 4.5、至少 5.0 或至少 5.5 的量的艾美拉唑或其药用盐。所述艾美拉唑或其药用盐可以约 10mg 至约 50mg、或约 20mg 的量存在于所述单位剂量形式中。在其它实施方案中,本申请披露的所述单位剂量形式的药物组合物可包含例如约 200mg 至约 600mg、约 375mg 或约 500mg 的量的萘普生或其药用盐。

[0011] 在另一方面,所述药物组合物配制为每日一次或每日两次给予患者。在某些实施方案中,所述单位剂量形式可为片剂、连续递送的片剂、胶囊剂、含有珠子的胶囊剂,或小片。在一个方面,所述单位剂量形式为包含片芯以及两层或更多层的片剂,其中 (i) 所述萘普生或其药用盐在片芯内;(ii) 第一层包围片芯且该层为在 pH 低于 3.5 的水性介质中和/或在约 37°C 的温度基本上不溶的包衣层;以及 (iii) 至少一层第二层,其包围第一层,以及包含艾美拉唑或其药用盐。在某些实施方案中,所述第一层可为例如肠溶包衣层或时间释放包衣层(time-release coating)。在其它实施方案中,所述单位剂量形式可由药理学惰性的水溶性包衣层或薄膜包围。

[0012] 在另一方面,相比于对所述患者给予肠溶包衣的萘普生或其药用盐,对此需要的患者给予本申请披露的所述单位剂量形式更多地降低所述患者发展溃疡的风险。在另外的实施方案中,给予本申请披露的所述单位剂量形式改善需要短期或长期每日剂量的 NSAID 诸如萘普生或其药用盐的患者的顺应性。

[0013] 在另一方面,所述单位剂量形式为包含片芯和至少一层围绕片芯的第一层以及围绕所述第一层的第二层的多层片剂,其中:(i) 所述片芯包含萘普生或其药用盐;(ii) 所述第一层为包衣层,其在使用 USP 桨法(USP Paddle Method)在 1000ml 0.1N HCl 以 75rpm 在 37°C ±0.5°C 测试 2 小时后释放小于 10% 的萘普生或其药用盐;以及 (iii) 所述第二层

包含艾美拉唑或其药用盐和至少一种赋形剂,其中所述第二层在使用 2 小时的 USP 浆法在 1000ml 0.1N HCl 以 75rpm 在 37°C ±0.5°C 测试 30 分钟后至少 95% 溶解。所述单位剂量形式还可具有包围所述单位剂量形式的最外层的药理学惰性的水溶性包衣层或薄膜,例如其中所述惰性包衣层或薄膜包含水溶性糖。

[0014] 在另一方面,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗有此需要的所述患者,给予本申请披露的所述单位剂量形式更多地降低所述患者的胃灼热相关的症状。

[0015] 另一个方面涉及治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症的方法,其通过对所述患者给予适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含:(a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时有效地使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5、至少 4.0、至少 4.5、至少 5.0 或至少 5.5,所述艾美拉唑或其药用盐在所述剂量形式置于水性介质中时独立于 pH 立即溶解,以及 (b) 萘普生或其药用盐,其中所述萘普生或其药用盐由包衣层包围,所述包衣层在 pH 低于 3.5 的水性介质中在约 37°C 的温度基本上不溶;其中所述药物组合物降低所述患者的消化不良相关的症状。在某些实施方案中,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗所述患者,对有此需要的所述患者给予本申请披露的所述单位剂量形式更多地降低所述患者的消化不良相关的症状。

[0016] 本申请使用的缩写和 / 或专用词在表 1 和下文中阐述。

[0017] 本申请阐述的定义优先于通过引用的方式并入本申请的任何专利、专利申请和 / 或专利公开中阐述的定义。

[0018] 表 1 :缩写和专用词

[0019]

缩写	解释
AE	不良事件
ALT	丙氨酸转氨酶
ANCOVA	协方差分析
AST	天冬氨酸转氨酶
bid	每日两次
BUN	血液尿素氮
CI	置信区间
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COX-2	环氧化酶-2
ECG	心电图
eCRF	电子病历报告形式
GCP	优良临床试验规范
GERD	胃食管返流疾病
GI	胃肠的
IRB	机构审查委员会

[0020]

ITT	意向治疗
LSM	最小二乘法平均值
MedDRA	药事管理的标准医学术语集(<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
OTE-DP	总体治疗评价-消化不良
PDS	Phoenix 数据系统
PP	每项实验方案
PRO	患者报告结果
AE	不良事件
ALT	丙氨酸转氨酶
SAE	严重不良事件
SD	标准偏差
SOC	系统器官分类
SODA	消化不良严重性评估
UGI	上胃肠道

[0021] 术语“具有风险的患者”是指由于年龄 ≥ 50 岁、UGI 溃疡或出血的病史和 / 或伴随的阿司匹林使用而具有 NSAID 相关溃疡风险的患者。在一个实施方案中,所述具有风险的患者为由于年龄大于或等于 50 岁而具有 NSAID 相关溃疡风险的患者。在另外的实施方案中,所述具有风险的患者为由于伴随的阿司匹林使用而具有 NSAID 相关溃疡风险的患者。在另外的实施方案中,所述具有风险的患者为由于 UGI 溃疡或出血的病史而具有 NSAID 相关溃疡风险的患者。

[0022] 术语“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 75%。在具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 90%。在更具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 95%。在更具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 96%。在更具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 97%。在更具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 98%。在更具体的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 99%。在另外的实施方案中,“对映异构体纯的”是指化合物中所含有的所称的对映异构体占其中所含有的两种可能对映异构体至少约 99.9%。

[0023] 术语“低剂量的阿司匹林”是指阿司匹林的剂量 $\leq 325\text{mg}$ 。

[0024] 本申请使用的术语“可药用的”表示鉴定为“可药用的”物质适于且生理学上可用于对患者 / 受试者给药。例如,术语“药用盐”是指适当的且生理学上可用的盐。

[0025] 短语“萘普生或其药用盐”是指萘普生的游离碱、萘普生的药用盐和 / 或萘普生的游离碱和萘普生的至少一种药用盐的混合物。

[0026] 短语“艾美拉唑或其药用盐”是指艾美拉唑的游离碱、艾美拉唑的药用盐和 / 或艾美拉唑的游离碱和艾美拉唑的至少一种药用盐的混合物。

[0027] 本申请使用的术语“单位剂型”(或“单位剂量形式”)是指对于药物给药的单一实体。例如,含有艾美拉唑和萘普生的单一片剂或胶囊剂为单位剂型。本申请的单位剂型提供以如下方式进行连续药物释放:提高胃 pH 并减少萘普生对胃十二指肠粘膜的有害作用,即艾美拉唑首先被释放且萘普生的释放被延迟直到胃肠道内的 pH 已升至 3.5 或更大。“单位剂型”(或“单位剂量形式”)也可指作“固定剂型”(或“固定剂量形式”)或固定药量组合(或固定剂量组合)以及其它可互换的形式。

[0028] 关于每种萘普生或其药用盐和 / 或艾美拉唑或其药用盐的剂量,术语“约”意在反映本领域中可接受的具体指定剂量的改变。

[0029] 关于本申请所述的 pH 值和 / 或范围,术语“约”意在表示大于和小于所述数值的变化,其可基本实现与所述数值相同的结果。

[0030] 关于与短语“基本不含有”联合使用的术语数字值,所述术语意在表示大于和小于所述数值的变化,其可基本实现与所述数值相同的结果。

[0031] 短语“基本不含有”表示约 95% 至约 99.99% 不含有。在一个实施方案中,“基本不含有”表示约 95% 不含有。在另一个实施方案中,术语“基本不含有”表示约 96% 不含有。在另一个实施方案中,术语“基本不含有”表示约 97% 不含有。在另一个实施方案中,术语“基本不含有”表示约 98% 不含有。在另一个实施方案中,术语“基本不含有”表示约 99% 不含有。在另一个实施方案中,术语“基本不含有”表示约 99.99% 不含有。

[0032] 在本申请中,每个不同说明的范围意指连续的,由此包括每个范围的所述最小和最大值之间的每个数值参数。例如,约 1 至约 4 的范围包括约 1、1、约 2、2、约 3、3、约 4 和 4。

[0033] 一个实施方案涉及一种方法,包括治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症,其通过对有此需要的所述患者给予单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5, 和 (b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及 (ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。所述药物组合物已经在美国专利 6,926,907 中有述,在此将其全部内容引入作为参考。

[0034] 另外的实施方案涉及一种方法,包括治疗需要长期 NSAID 治疗且具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的疾病或病症,其通过对有此需要的所述患者给予单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5, 和 (b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及 (ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

[0035] 另外的实施方案涉及一种方法,包括治疗具有发展 NSAID- 相关的溃疡的患者中的骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊柱炎的体征和症状,其通过对有此需要的所述患

者给予单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,和 (b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及(ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

[0036] 另外的实施方案涉及一种方法,包括治疗需要长期 NSAID 治疗且具有发展 NSAID- 相关的溃疡的风险的患者中的骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊柱炎的体征和症状,其通过对有此需要的所述患者给予单位剂量形式的药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 艾美拉唑或其药用盐,其量在给予一个或多个所述单位剂量形式时足以使所述患者的胃 pH 升高到至少 3.5,和 (b) 治疗有效量的萘普生或其药用盐;其中所述单位剂量形式提供艾美拉唑和萘普生的协调释放以使得:(i) 至少部分所述艾美拉唑或其药用盐独立于周围介质的 pH 而被释放;以及(ii) 所述萘普生或其药用盐直到周围介质的 pH 为 3.5 或更高时才从所述单位剂量形式释放;以及其中所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展溃疡的风险。

[0037] 在另外的实施方案中,所述经本申请披露的药物组合物治疗的疾病或病症选自疼痛和炎症。

[0038] 在另外的实施方案中,所述经本申请披露的药物组合物治疗的疾病或病症选自骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎以及它们的组合。

[0039] 在另外的实施方案中,所述具有发展 NSAID 相关的溃疡的患者的年龄 ≥ 50 岁。

[0040] 在另外的实施方案中,所述具有发展 NSAID 相关的溃疡的患者具有 UGI 溃疡或出血的病史。

[0041] 在另外的实施方案中,所述患者正在服用低剂量的阿司匹林。

[0042] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展十二指肠溃疡的风险。

[0043] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展十二指肠溃疡的风险。

[0044] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物降低所述患者发展胃溃疡的风险。

[0045] 在另外的实施方案中,相比于需要 NSAID 治疗的给予 EC- 萘普生的患者,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物导致较少的患者发展胃溃疡。

[0046] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物导致约 1% 至约 12% 的所述患者发展胃溃疡。

[0047] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予 EC- 萘普生导致约 17% 至约 31% 的所述患者发展胃溃疡。

[0048] 在另外的实施方案中,相比于需要 NSAID 治疗的给予 EC- 萘普生的患者,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物导致较少的患者发展十二指肠溃疡。

[0049] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组

合物导致约 0% 至约 2% 的所述患者发展十二指肠溃疡。

[0050] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予 EC- 萘普生导致约 3.5% 至约 8% 的所述患者发展十二指肠溃疡。

[0051] 在另外的实施方案中,相比于给予 EC- 萘普生和低剂量的阿司匹林的患者,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物和低剂量的阿司匹林导致较少的患者发展胃溃疡。

[0052] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物和低剂量的阿司匹林导致约 0% 至约 9% 的所述患者发展胃溃疡。

[0053] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予 EC- 萘普生和低剂量的阿司匹林导致约 20% 至约 38% 的所述患者发展胃溃疡。

[0054] 在另外的实施方案中,相比于给予 EC- 萘普生和低剂量的阿司匹林的患者,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物和低剂量的阿司匹林导致较少的患者发展胃十二指肠溃疡。

[0055] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予所述单位剂量形式的药物组合物和低剂量的阿司匹林导致约 1.0% 至约 10% 的所述患者发展胃十二指肠溃疡。

[0056] 在另外的实施方案中,对需要 NSAID 治疗的患者给予 EC- 萘普生和低剂量的阿司匹林导致约 23% 至约 42% 的所述患者发展胃十二指肠溃疡。

[0057] 在另外的实施方案中,相比于用 EC- 萘普生治疗的患者,所述患者用所述单位剂量形式的药物组合物治疗时间更长。

[0058] 在另外的实施方案中,相比于 EC- 萘普生,本申请披露的药物组合物改善了长期治疗的患者顺应性。

[0059] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物为多层片剂,其包含至少一层片芯以及至少第一层和第二层,其其中:

[0060] (i) 所述片芯包含萘普生或其药用盐;

[0061] (ii) 所述第一层为包衣层,其在周围介质的 pH 为约 3.5 或更高时至少开始释放所述萘普生或其药用盐;以及

[0062] (iii) 所述第二层为艾美拉唑或其药用盐,其中所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 0 或更高时被释放。

[0063] 在另外的实施方案中,所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 1 或更高时从所述多层片剂释放。

[0064] 在另外的实施方案中,所述艾美拉唑或其药用盐在 pH 为约 0 至约 2 时由所述多层片剂释放。

[0065] 在另外的实施方案中,艾美拉唑或其药用盐在 pH 为 0 至 2 时被释放。

[0066] 在另外的实施方案中,所述多层片剂中含有的至少部分所述艾美拉唑或其药用盐不用肠溶包衣层包衣。

[0067] 在另外的实施方案中,所述多层片剂的第一层为肠溶包衣层。

[0068] 在另外的实施方案中,所述多层片剂基本上不含有碳酸氢钠。

[0069] 在另外的实施方案中,所述第一层为包衣层,其在周围介质的 pH 为约 4.0、4.5、5.0 或更高时至少开始释放所述萘普生或其药用盐。

[0070] 在另外的实施方案中,在周围介质的 pH 为约 4.0 或更高时,所述多层片剂的第一层开始释放所述萘普生或其药用盐。

[0071] 在另外的实施方案中,在周围介质的 pH 为约 4.5 或更高时,所述多层片剂的第一层开始释放萘普生或其药用盐。

[0072] 在另外的实施方案中,在周围介质的 pH 为约 5.0 或更高时,所述多层片剂的第一层开始释放萘普生或其药用盐。

[0073] 在另外的实施方案中,足以使胃 pH 升高的艾美拉唑或其药用盐的量为 20mg。

[0074] 在另外的实施方案中,所述艾美拉唑为对映异构体纯的。

[0075] 在另外的实施方案中,所述萘普生或其药用盐的治疗有效量选自 375mg 和 500mg。

[0076] 在另外的实施方案中,所述萘普生或其药用盐的治疗有效量为 375mg。

[0077] 在另外的实施方案中,所述萘普生或其药用盐的治疗有效量为 500mg。

[0078] 在另外的实施方案中,萘普生可以以游离碱形式存在。

[0079] 在另外的实施方案中,萘普生可以当量的萘普生的药用盐存在,例如萘普生钠盐。

[0080] 在另外的实施方案中,艾美拉唑可以以镁盐形式存在。

[0081] 在另外的实施方案中,艾美拉唑或其药用盐可以提供约 15mg 的艾美拉唑的量存在。

[0082] 在另外的实施方案中,艾美拉唑或其药用盐可以提供约 30mg 的艾美拉唑的量存在。

[0083] 在一个实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 500mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 20mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0084] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 500mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 30mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0085] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 500mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 15mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0086] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 375mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 15mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0087] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 375mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 20mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0088] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物包含约 375mg 的所述萘普生或其药用盐以及约 30mg 的所述艾美拉唑或其药用盐。

[0089] 在某些实施方案中,本申请披露的所述药物组合物的单位剂量形式可包含艾美拉唑或其药用盐、萘普生或其药用盐、巴西棕榈蜡、二氧化硅胶体、交联羧甲基纤维素钠、氧化铁黄、单硬脂酸甘油酯、羟丙甲纤维素、氧化铁黑、硬脂酸镁、甲基丙烯酸共聚物分散液、对羟基苯甲酸甲酯、聚山梨酯 80、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚维酮、丙二醇、对羟基苯甲酸丙酯、二氧化钛和枸橼酸三乙酯。

[0090] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物为多层片剂,其包含片芯以及第一层和第二层,所述片芯包含萘普生或其药用盐,所述第一层包含在周围介质的 pH 为约 3.5 或更高时至少开始释放萘普生的包衣层,所述第二层包含艾美拉唑或其药用盐,其中至少部分所述艾美拉唑或其药用盐不被肠溶包衣层包围。

- [0091] 在一个实施方案中,至少约 95% 的艾美拉唑或其药用盐不被肠溶包衣层包围。
- [0092] 在另外的实施方案中,至少约 99% 的艾美拉唑或其药用盐不被肠溶包衣层包围。在另外的实施方案中,至少约 99.5% 的艾美拉唑或其药用盐不被肠溶包衣层包围。
- [0093] 在另外的实施方案中,所述多层片剂基本上不含有碳酸氢钠。
- [0094] 在另外的实施方案中,所述多层片剂完全(即 100%)不含有碳酸氢钠。
- [0095] 在一个实施方案中,本申请披露的药物组合物的给药方案为一天两次给药。
- [0096] 在另外的实施方案中,所述给药可被至少约 10 小时的时间隔开。
- [0097] 在另外的实施方案中,所述单位剂量形式的药物组合物在患者进食前例如在进食前约 30-60 分钟给予。
- [0098] 在另外的实施方案中,本申请的药物组合物可在治疗上短期或历时较长时期例如长期给予患者。
- [0099] 在另外的实施方案中,相比于 EC- 萘普生,需要 NSAID 治疗的更少患者停止用所述单位剂量形式的药物组合物治疗。
- [0100] 在另外的实施方案中,至少一个上胃肠道不良事件导致约 1% 至约 9% 的所述需要 NSAID 治疗的患者停止用所述单位剂量形式的药物组合物治疗。
- [0101] 在另外的实施方案中,至少一个上胃肠道不良事件导致约 8% 至约 17% 的所述需要 NSAID 治疗的患者停止用 EC- 萘普生治疗。
- [0102] 在另外的实施方案中,相比于约 8% 至约 17% 的所述需要 NSAID 治疗的患者停止用 EC- 萘普生治疗,至少一个上胃肠道不良事件导致约 1% 至约 9% 的所述需要 NSAID 治疗的患者停止用所述单位剂量形式的药物组合物治疗。
- [0103] 在另外的实施方案中,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 60 岁的患者,患者的年龄 ≥ 60 岁且对所述患者给予单位剂量形式导致患者发展胃溃疡的相对风险降低 70 至 100%。
- [0104] 在另外的实施方案中,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 60 岁的患者,患者的年龄 ≥ 60 岁且对所述患者给予单位剂量形式导致患者发展胃溃疡的相对风险降低 89.2%。
- [0105] 在另外的实施方案中,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄为 60-69 岁的患者,患者的年龄为 60-69 岁且对所述患者给予单位剂量形式导致患者发展胃溃疡的相对风险降低 86.4%。
- [0106] 在另外的实施方案中,相比于用肠溶包衣的萘普生或其药用盐治疗的年龄 ≥ 70 岁的患者,患者的年龄 ≥ 70 岁且对所述患者给予单位剂量形式导致患者发展胃溃疡的相对风险降低 100%。
- [0107] 本申请披露的药物组合物包括但不限于例如,根据在本领域中的标准方法(参见,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A Oslo editor, Easton, Pa. (1980)) 制备的片剂和胶囊剂。
- [0108] 适当的载体包括但不限于:水;盐溶液;醇;阿拉伯胶;植物油;苯甲醇;聚乙二醇;明胶;糖类诸如乳糖、直链淀粉或淀粉;硬脂酸镁;滑石;硅酸;石蜡;芳香油;脂肪酸酯;羟甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮;巴西棕榈蜡;二氧化硅胶体;交联羧甲基纤维素钠;单硬脂酸甘油酯;羟丙甲纤维素;甲基丙烯酸共聚物分散液;对羟基苯甲酸甲酯;聚山梨酯

80 ;聚葡萄糖 ;聚维酮 ;丙二醇 ;对羟苯甲酸丙酯 ;二氧化钛和枸橼酸三乙酯。

[0109] 可将本申请披露的药物组合物灭菌且 (如果需要) 将其与例如辅助剂诸如防腐剂、稳定剂、缓冲剂、着色剂以及调味剂混合。

[0110] 在一个实施方案中,可使用标准包衣技术涂布包含本申请披露的药物组合物的至少一层。可将成层材料 (layer material) 溶解或分散在有机或含水溶剂中。成层材料包括但不限于例如一种或多种下述材料:甲基丙烯酸共聚物、虫胶、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯 (hydroxypropylmethyl-cellulose trimellitate)、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素和 / 或其它适当的共聚物。其中第一层溶解时的 pH 可通过聚合物或所选聚合物的组合和 / 或侧基 (pendant group) 的比例来控制。例如,聚合物膜的溶解特征可通过游离羧基与酯基的比例来改变。各层也可含有药用增塑剂例如,枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、三醋汀、聚乙二醇、聚山梨酯或其它增塑剂。也可使用添加剂例如,分散剂、着色剂、抗粘剂和消泡剂。

[0111] 在一个实施方案中,本申请披露的药物组合物可为双层或多层片剂的形式。在双层片剂中,片剂的第一部分 / 层含有所需剂量的艾美拉唑或其药用盐以及适当赋形剂、辅助溶解剂、润滑剂、填充剂等;以及片剂的第二部分 / 层含有所需剂量的 NSAID 以及它赋形剂、溶解剂、润滑剂、填充剂等。

[0112] 在另外的实施方案中,萘普生部分 / 层被聚合物包衣包围,所述包衣在至少约 3.5 或更高的 pH 溶解。

[0113] 在另外的实施方案中,萘普生部分 / 层被聚合物包衣包围,所述包衣在至少约 4 或更高的 pH 溶解。

[0114] 萘普生或其药用盐可通过下述方法制粒:诸如预压片 (slug)、低或高切力制粒、湿法制粒或流化床制粒。在这些方法中,预压片通常产生硬度较低且脆碎度较高的片剂。低切力制粒、高切力制粒、湿法制粒和流化床制粒通常产生较硬、脆碎度较低的片剂。

具体实施方式

[0115] 实施例

[0116] 本发明进一步在下述实施例中限定。应该理解的是实施例仅通过示例说明给出。通过上述讨论和实施例,本领域技术人员可确定本发明的基本特征而不偏离其主旨和范围,可进行各种改变和修改以使本发明适用于各种用途和情况。由此,本发明不受如下阐述的示例性实施例限制,而通过其随附的权利要求进行限定。

[0117] 实施例 1

[0118] 6 个月、3 期、随机、双盲法、平行组、对照、多中心研究,以评价在具有发展 NSAID- 相关的溃疡的受试者中单独给予 PN400 (其为涉及为提供立即释放 (IR) 的艾美拉唑 (20mg) 和肠溶包衣 (EC) 的萘普生 (500mg) 的连续递送的单一片剂) 或 EC- 萘普生 (500mg) 后胃溃疡 (GU) 的发生率

[0119] 方法学:

[0120] 两个随机、6 个月、3 期、双盲法、平行组、对照、多中心研究 (此后称为研究 A 和研究 B) 招募患有预期需要长达至少 6 个月的每日 NSAID 疗法的骨关节炎 (OA)、类风湿性关节

炎 (RA)、强直性脊柱炎或其它医学病症的幽门螺杆菌 (*H. pylori*)- 阴性的男性受试者或未怀孕的、未哺乳的女性受试者, 所述受试者为 (i) 18-49 岁的年龄且在过去 5 年内具有记载的没有并发症的胃溃疡或十二指肠溃疡 (具有一定深度的直径为至少 3mm 的粘膜破裂而无任何同时发生的出血、血块或穿孔) 的病史, 或 (ii) 50 岁的年龄或更老 (这些受试者在过去 5 年内不要求有记载的没有并发症的胃溃疡或十二指肠溃疡的病史)。

[0121] 合格受试者随机地以 1 : 1 的比例接受 PN400 (EC- 萘普生 500mg/ 立即释放艾美拉唑 20mg) 每日两次 (bid) (一次给药在早餐或每日第一餐之前 30-60 分钟且另一次给药在晚餐前 30-60 分钟) 或 EC- 萘普生 500mg 每日两次 (bid) (一次给药在早餐或每日第一餐之前 30-60 分钟且另一次给药在晚餐前 30-60 分钟), 通过随机化使用低剂量阿司匹林 (LDA) 使用 (是 / 否) 叠加 (stratify), 长达 6 个月或直到经内窥镜检查证实胃十二指肠溃疡 (GDU)。首要终末点为经内窥镜检查法在第 1、3 和 6 个月确定的胃溃疡 (GU) (具有一定深度、直径 ≥ 3 mm) 发生率。使用 LDA 进行在 20-25% 患者中的 GU 发生率的事后汇总分析 (post-hoc pooled analysis)。内窥镜检查的十二指肠溃疡 (DU) 的发生率、预先规定的 NSAID- 相关的上胃肠道不良事件 (UGIAE) 以及安全性为次要终末点。该研究由以下组成: 筛选拜访 (为期 14 天的不进行给药的清除期)、第二筛选 / 基线内窥镜检查拜访以及历时 6 个月或直到经内窥镜检查证实 GU 或 DU 时的 4 个门诊病人拜访。如果检测到 GU、DU 或食管溃疡, 则停止使用所述研究药物并且所述受试者停止该研究且进行适当的药物治疗以治疗溃疡。如果已经进行 6 个月拜访的所有预定评估或在 6 个月前已经达到首要效能终末点 (经内窥镜检查证实的 GU), 则认为受试者已经完成所述研究。

[0122] 在筛选拜访和随访时进行临床实验室安全性测试、生命征象测量以及内窥镜检查。此外, 受试者已经进行以下评估: 使用消化不良严重性评估 (SODA) 方法评估消化不良和相关的胃肠的 (GI) 症状以及在基线 (随机化当天) 和每个基线后拜访时评估胃灼热症状。完成 6 个月治疗的受试者由于 GU 而停药, 或停药而过早地返回以进行针对内窥镜检查 (排除具有 GU 或 DU 的受试者)、SODA 和消化不良的全面治疗 (OTE-DP) 的问卷调查以及胃灼热评估的最终拜访。

[0123] 受试者数目 (计划的和分析的数目):

[0124] 研究 A: 对 438 个受试者进行随机化, 对 434 个受试者进行治疗, 且 333 个受试者完成该研究。针对效能分析来自 434 个受试者的数据。

[0125] 研究 B: 对 423 个受试者进行随机化, 对 420 个受试者进行治疗, 且 304 个受试者完成该研究。针对效能分析来自 420 个受试者的数据。

[0126] 人口统计学 ITT 群体:

[0127] 研究 A:

[0128] 约 69% 的受试者为女性且 84% 的受试者为白人。平均年龄为约 61 岁, 其中在两个治疗组中约一半的受试者的年龄为 50-59 岁且一半受试者的年龄为 ≥ 60 岁; 小百分比的受试者 ($< 3\%$) 的年龄 < 50 岁。大多数受试者 ($> 85\%$) 为非吸烟者。在治疗组之间的人口统计学特征无相关差异。就溃疡历史和 NSAID 使用的基线特征而言, 2 个治疗组也是相似的。约 7% 的 PN400 治疗组以及 6% 的 EC- 萘普生组在最后 5 年内报道有溃疡。约 24% 的 PN400 受试者以及 24% 的 EC- 萘普生受试者随机化地使用 LDA。OA 为针对 NSAID 使用所最频繁报道的原因。在两个治疗组之间的根本病因学的分布存在小的差异。对于 NSAID

使用的大多数“其它”适应症为背部疼痛、慢性背部疼痛、腰背痛（在 49 个受试者中）。在 LDA 使用者中，PN400 治疗组中 89% 的使用者以及 EC- 萘普生治疗组中 78% 的使用者服用 81mg 的剂量且 PN400 治疗组中 8% 的使用者以及 EC- 萘普生治疗组中 20% 的使用者服用 325mg 的剂量。

[0129] 研究 B：

[0130] 约 2/3 的受试者为女性且 89% 的受试者为白人。平均年龄为约 60 岁，其中在两个治疗组中约一半的受试者的年龄为 50-59 岁且一半受试者的年龄为 ≥ 60 岁；小百分比的受试者（ $< 3\%$ ）的年龄 < 50 岁。大多数受试者（约 82%）为非吸烟者。在治疗组之间的人口统计学特征无相关差异。就大多数基线特征而言，2 个治疗组也是相似的。约 22% 的 PN400 受试者以及 24% 的 EC- 萘普生受试者随机化地使用 LDA。约 9% 的 PN400 治疗组以及 11% 的 EC- 萘普生组在最后 5 年内报道有溃疡。OA 为针对 NSAID 使用所最频繁报道的原因。在两个治疗组之间的根本病因学的分布存在小的差异。对于 NSAID 使用的大多数“其它”适应症为背部疼痛、慢性背部疼痛、腰背痛（在 42 个受试者中）。在 LDA 使用者中，PN400 治疗组中 80% 的使用者以及 EC- 萘普生治疗组中 77% 的使用者服用 81mg 的剂量且 PN400 治疗组中 17% 的使用者以及 EC- 萘普生治疗组中 20% 的使用者服用 325mg 的剂量。

[0131] 所列诊断和主要标准：

[0132] 受试者为年龄至少 18 岁的男性或未怀孕、未哺乳的女性，其具有需要至少 6 个月的每日 NSAID 疗法的医学病症，且如果年龄小于 50 岁，其在最后 5 年内具有记载的 GU 或 DU 历史。合格的受试者为幽门螺杆菌 - 阴性的且不具有基线的 GU 或 DU。

[0133] 测试产品、剂量和给药方式：

[0134] PN400 片剂由 Patheon Pharmaceuticals, Inc. (Cincinnati, OH) 生产且含有 500mg EC- 萘普生和 20mg IR 艾美拉唑（以 22.3mg 艾美拉唑三羟化物镁盐形式存在），每日两次口服给药。

[0135] 对照疗法、剂量和给药方式：

[0136] EC- 萘普生 500mg 片剂（由 Patheon Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH 生产）每日两次口服给药。

[0137] 拜访窗：

[0138] 用于针对功效分析而确定所观察到胃或十二指肠溃疡的月份的拜访窗如下：(1) 1 个月拜访包括 30 ± 6 天的计划的拜访日（基于实际研究日的拜访窗为 1-36 天）；(2) 3 个月拜访包括 90 ± 12 天的计划的拜访日（基于实际研究日的拜访窗为 37-108 天）；以及 (3) 6 个月拜访包括 180 ± 12 天的计划的拜访日（基于实际研究日的拜访窗为 ≥ 109 天）。所述研究窗用于确定在整个 6 个月治疗期的观察月份。

[0139] 目标：

[0140] 初级：

[0141] 为了证实 PN400 在具有发展 NSAID- 相关的 GU 的风险的受试者中降低 GU 风险是有效的。

[0142] 次级：

[0143] (1) 为了确定 PN400 是否在具有发展 NSAID- 相关的 GU 的风险的受试者中降低 DU 风险是有效的。

[0144] (2) 为了比较通过 SODA 方法和 OTE-DP 评分所测量的用 PN400 治疗的受试者对用 EC- 蔡普生治疗的受试者的 UGI 症状。

[0145] (3) 为了比较用 PN400 治疗的受试者对用 EC- 蔡普生治疗的受试者的胃灼热症状。

[0146] (4) 为了评价 PN400 对 EC- 蔡普生的安全性和耐受性。

[0147] 其它：

[0148] 为了评估各个治疗组内 LDA ($\leq 325\text{mg}$) 的伴随使用对 GDU 发生的作用。

[0149] 评价标准：

[0150] 功效：

[0151] 功效通过在筛选和 1、3 和 6 个月拜访的胃十二指肠内窥镜检查以及在整个研究中的患者报告结果 (PRO) 的问卷调查来评估。

[0152] 安全性：

[0153] 安全性通过监测不良事件 (AE)、严重 AE (SAE)、临床实验室评价、生命征象和物理检查来评估。

[0154] 统计方法：

[0155] 所有统计分析和数据列表使用 SAS® 系统, 9.1 或更高版本来完成。除非另作说明, 所有统计测试为双侧的 (two-sided), 且统计显著性在 5% 水平测试。

[0156] 分析群体：

[0157] 使用下述分析群体：

[0158] • 意向治疗 (ITT) 群体: 接受至少 1 个剂量的研究药物且不具有经内窥镜检查在筛选拜访时检测的溃疡的所有随机化受试者。

[0159] • 每项实验方案 (PP) 群体: 不以任何主要方式违反实验方案的 ITT 群体中的所有受试者, 所述主要方式可影响功效评价且具有至少 70% 的总体治疗顺应性。PP 群体排除的受试者在解码治疗编码之前进行鉴定, 且记载排除原因。

[0160] • 安全性群体: 接受至少 1 个剂量的研究药物的所有随机化受试者。

[0161] 样品大小：

[0162] 每个研究 A 和研究 B 的每个治疗组的 200 个受试者的样品大小是基于这样的设想: 相比于用 PN400 治疗的 5% 的受试者, 用 EC- 蔡普生治疗的 15% 受试者具有历时 6 个月研究过程的 GU。计算使用 Fisher 精确测试, 其中 5% 和 90% 效力 (power) 的双侧显著性水平用于检测 EC- 蔡普生和 PN400 之间的差异。

[0163] 功效和耐受性：

[0164] 首要效能终末点为受试者在整个 6 个月研究治疗中发展 GU 的比例。在 1、3 和 6 个月观察的 GU 累积发生率与其对于每个治疗组的相关 95% 置信区间 (CI) 进行汇总。使用通过随机化使用 LDA (是 / 否) 进行分级的 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 测试对治疗组进行比较。

[0165] 此外, 受试者发展 GU 的比例使用 Kaplan-Meier 方法进行评估。时间 - GU 由研究药物给予的第一天至证实 GU 的日期进行计算或在 6 个月内窥镜评估日期进行检查或如果无 GU 发展, 则在最后评估日期进行检查。对于按月重新分组的数据的 Kaplan-Meier 评估以及相应的 95% CI 按照在 1、3 和 6 个月的治疗组进行计算。对于发展 GU 的受试者的累积比例的 Kaplan-Meier 时间 - 事件曲线按照治疗组进行绘图。通过随机化使用 LDA (是 /

否) 进行分级的时序检验 (log-rank test) 用于测试生存曲线中治疗组之间的差异。

[0166] 在用随机化 LDA 使用 (是 / 否) 进行治疗的整个 6 个月中受试者发展 GDU 的评估和观察的比例在治疗组之间以及每个治疗组内以与首要效能终末点类似的方式进行汇总。为了获得评估 LDA 使用在治疗组之间的作用的适当效力 (power), 使用由研究 A 和研究 B 汇总的数据进行统计推理测试。

[0167] 伴随的药物治疗按照治疗药物类别和普通药物命名使用 World Health Organization Drug classification (March, 2007) 进行列表。服用对乙酰氨基酚和 / 或液体抗酸剂的受试者百分数针对每个治疗进行列表。液体抗酸剂和对乙酰氨基酚使用的治疗差异使用针对随机化 LDA (是 / 否) 调整的 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 测试进行分析。每个受试者服用的总体片剂 / 盎司以及每个受试者服用的平均片剂 / 盎司针对每个药物治疗按照治疗组进行汇总。

[0168] 暴露于研究药物按照使用研究药物天数、每个受试者服用剂量的总数以及每个受试者每月服用的平均剂量进行评价且使用描述统计学进行汇总。研究药物暴露的持续时间也如下进行分类: ≤ 1 个月 (天数 ≤ 36)、1-3 个月 ($36 < \text{天数} \leq 108$) 和 3-6 个月 (天数 > 108) 且按照治疗组进行列表。

[0169] 对于每个受试者的每次拜访的治疗顺应性定义为当受试者在研究中时拜访之间的给药总体次数占预定给药次数的百分数。每个受试者在整个研究药物持续时间内的治疗顺应性定义为在治疗期内总体给药次数占预定给药次数的百分数。对于每次拜访和总体治疗顺应性如下进行分类: $< 50\%$ 、 50% 至 $< 70\%$ 以及 $\geq 70\%$ 且按照治疗组进行汇总。总体治疗顺应性使用描述统计学进行汇总。

[0170] 关键次要效能和耐受性终末点为:

[0171] 1. 具有预先说明的 NSAID- 相关的 UGIAE 或 DU 的受试者比例;

[0172] 2. 由于 NSAID- 相关的 UGIAE 或 DU 而中止研究的受试者比例; 和

[0173] 3. 在整个 6 个月研究治疗中发展 DU 的受试者比例。

[0174] 这些终末点的分析按照先后顺序, 且分级固定顺序测试方法用于针对多重比较进行调整。这些终末点按照具体顺序以如下规则进行测试: 一旦 p- 值超过 0.05, 不针对统计显著性要求在顺序中进一步向下的终末点。前 2 个关键次要 (耐受性) 终末点的治疗比较使用针对随机化低剂量阿司匹林使用 (是 / 否) 进行调整的 CMH 测试来进行。同时发展 GU 和 DU 的受试者不计算为由于 DU 而中止研究, 这是由于认为发展 GU 的受试者为完成者。在整个 6 个月中发展 DU 的受试者比例以与首要效能终末点相同的方式进行分析。

[0175] 非关键次要效能和耐受性终末点包括:

[0176] • 具有胃灼热问卷调查的症状消退的受试者比例;

[0177] • 对 OTE-DP 问卷调查的应答;

[0178] • 每个 SODA 亚标度由基线的平均变化; 以及

[0179] • 由于任何 AE (包括 DU) 而中止研究的受试者比例。

[0180] 将这些终末点分别使用 CMH 测试、修改的 Wilcoxon rank-sum (Van Elteren) 测试、ANCOVA 和 CMH 测试进行分析。此外, 发展 GU 和 / 或 DU 的受试者比例以与首要终末点相同的方式进行分析。所有分析针对随机化 LDA 使用进行调整。

[0181] 安全性:

[0182] 所有 AE 编码为根据 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 的优选术语且按照系统器官分类 (SOC) 进行分级。对所有导致研究药物中止的治疗紧急的 AE、治疗相关的 AE、SAE 和 AE 的发生率汇总进行准备。治疗紧急的 AE 也按照最大严重度和服用剂量次数的四分位数进行汇总。

[0183] 每次拜访的生命征象、筛选时的 ECG 以及筛选时的物理检查发现和最后拜访时的不良变化按照治疗进行汇总并列出。每次拜访的临床实验室数值和由基线的变化按照治疗组使用描述统计学进行汇总。对实验室数值由基线向基线后 (来自任何基线后样品的最异常的数值) 的偏移进行列表。产生临床上显著的实验室异常的分开列表。

[0184] 结果：

[0185] 概述：

[0186] 研究 A 和研究 B 组之间的基线人口统计是相似的。约 82% 的患者具有 OA 且 6% 的患者具有 RA。PN400 组的历时 6 个月的 GU 累积观察发生率相比于 EC- 萘普生组显著较低 (两个研究均为 $P < 0.001$) (参见表 2)。在研究 A+ 研究 B 的 854 个受试者中, 201 个受试者为伴随 LDA 使用者; PN400 组的伴随 LDA 使用者的 GU 发生率相比于 EC- 萘普生组较低 [分别为 3.0% 与 28.4%, $P < 0.001$] (参见表 3)。在研究 A+ 研究 B 的总计 854 个受试者中的 201 个伴随 LDA 使用者中, PN400 组的伴随 LDA 使用者的 GDU 发生率相比于 EC- 萘普生组较低 [分别为 4.0% 与 32.4%, $P < 0.001$] (参见表 4)。PN400 组的在研究 A+ 研究 B 受试者 ($n = 854$) 中的非-LDA 使用者 ($n = 653$) 的 GU 发生率相比于 EC- 萘普生组较低 [分别为 6.4% 与 22.2%, $P < 0.001$] (参见表 5)。研究 A 和研究 B 的汇总分析证实了不论年龄大小, PN400 与 GU 相比于 EC- 萘普生的显著较低的发生率相关 (参见表 6)。在用 PN400 治疗的患者中的 GU 的相对风险降低 (RRR) 在年龄为 50-59 岁的患者中为 64.9% (95% 置信区间 [CI] 39.0, 79.8) 且在年龄 ≥ 60 岁的患者中为 89.2% (95% CI 75.6, 95.3)。

[0187] 尽管不良事件 (AE)、治疗相关的 AE 和 SAE 的总体发生率在治疗组中相似, 但是预先说明的 UGI AE 包括消化不良 (参见表 9 的 UGI AE 列表) 在 PN400 组中较少频繁地出现。事实上, 相比于 EC- 萘普生, 在用 PN400 治疗 6 个月后用 PN400 治疗的患者报道有在所有 3 个患者区域中的显著改善的 SODA 评分 (参见表 8)。例如, 在 SODA 问卷调查的疼痛强烈区域, 早在 1 个月拜访时 PN400 患者显示相比于 EC- 萘普生显著地更多改善。LS 平均值的差异在每次随后拜访时增加, 其中在 6 个月 (进行最后观察) LS 平均疼痛评分在研究 A 中在 PN400 组为 -5.51 且在 EC- 萘普生组为 -0.15 点 ($p < 0.001$) 以及在研究 B 中在 PN400 组为 -2.64 且在 EC- 萘普生组为 0.09 点 ($p = 0.004$)。对于 SODA 疼痛强烈和非-疼痛强烈, LS 平均变化的负值表示改善。对于 SODA 满意度 (satisfaction), LS 平均变化的正值表示改善。

[0188] PN400 也与对于 PN400 相比于 EC- 萘普生的显著更高比率的胃灼热消退和在 OTE-DP 标度中更大的应答相关 (参见表 8)。在 OTE-DP 调查问卷中, 相比于 EC- 萘普生组的受试者, PN400 组的受试者显示显著更多的改善, 其中在 PN400 组中具有较高百分数的“较好”应答以及较低百分数的“较差”应答。在每次基线后拜访的胃灼热消退定义为在胃灼热调查问卷中“无 (None)”的严重度等级。仅具有基线以及基线后的胃灼热严重度的受试者包括在所述分析中。使用考虑到按照基线 LDA 使用分级的基线严重度的 CMH 测试进行在每个时间点治疗组之间的比较。表 10 表示按照基线症状严重度和拜访的胃灼热消退。由早

期时间点（第 1 月），PN400 治疗证实了相比于 EC- 萘普生显著较高的消退比率。胃灼热消退的差异在整个研究过程中一致。

[0189] 基于对 OTE-DP 和 SODA 之间相关联的汇总数据的初步评估，对于 PN400 的在 SODA 评分中由基线的变化在临床上相关。耐受性分析披露了相比于 EC- 萘普生组，在 PN400 组中较少患者由于预先说明的 UGI AE/DU 而中止研究（研究 A :3.2% PN400 与 12% EC- 萘普生, $p < 0.001$;研究 B :4.8% PN400 与 11.0% EC- 萘普生, $p = 0.009$ ）（参见表 7）。相比于 EC- 萘普生组，在 PN400 组中由于任何 AE（包括 DU）的中止率显著较低（研究 A :7% PN400 与 16% EC- 萘普生, $p = 0.004$;研究 B :11% PN400 与 18% EC- 萘普生, $p = 0.029$ ）。

[0190] 如经患者报告结果 (PRO) 以及由于 NSAID- 相关的 UGI AE/DU 的中止率所测量，相比于 EC- 萘普生，PN400 与显著改善的 UGI 耐受性相关。PN400 可对具有风险的患者提供治疗选择以在 GI 无法耐受得到控制时给予较长的 NSAID 使用模式。

[0191] 讨论：

[0192] 该研究证实了在需要长期 NSAID 治疗且具有 NSAID- 相关的溃疡风险的患者中的每日两次治疗的整个 6 个月中，相比于 EC- 萘普生，在服用 PN400 的受试者中 GU 的发生具有临床上显著减少。早在进入治疗 1 个月差异是显而易见的且所述差异在整个研究中持续出现。在整个 6 个月治疗中，相比于 EC- 萘普生，PN400 治疗也导致 DU 的显著较低的发生率。

[0193] 在也服用用于心血管预防的 LDA 的长期 NSAID 使用者中，使胃副作用最小化是特别重要的。所述研究显示 PN400 优于 EC- 萘普生的益处也在服用 LDA 的受试者中得到保持。

[0194] 如通过经 SODA 和 OTE-DP 测量的预先说明的 NSAID 相关 UGI AE 的降低的发生率、胃灼热消退的增加了的比例、由于 UGI AE 或 DU 的较少的中止研究、患者报告结果的改善，相比于 EC- 萘普生，PN400 也具有较好的耐受。

[0195] PN400 通常是安全的且很好耐受的。在治疗组之间的总体 AE 比率是相似的。相比于 EC- 萘普生治疗的受试者，GI AE 比率在 PN400 治疗的受试者中较低。该差异主要是由于 UGI AE 的差异。尽管相比于 EC- 萘普生，PN400 治疗的平均持续时间较长，但是 AE 的发生率并不随着增加的暴露持续时间而增加。PN400 的改善的安全性和耐受性分布也通过完成 6 个月治疗而不发展下述的服用 PN400 的受试者的较高比例 (71%) 来证实：(i) GU 或 DU（相比于服用 EC- 萘普生的受试者 (42%)），或 (ii) GU（相比于服用 EC- 萘普生的受试者 (48%)）。

[0196] 基于该研究结果，相比于 EC- 萘普生，PN400 显著地降低了 GU 和 / 或 DU 的发生率且提供了较好的 UGI 安全性分布。由此，PN400 对于具有 NSAID- 相关的 GU 和 / 或 DU 的风险的受试者似乎是安全且很好耐受的治疗选择。

[0197] 总结：

[0198] 这些研究的结果证实了在具有 NSAID- 相关的溃疡风险的受试者中，相比于 EC- 萘普生单独治疗，用 PN400 每日两次给药进行整个 6 个月的治疗导致以下结果：

[0199] • 相比于 EC- 萘普生单独治疗，用 PN400 治疗的整个 1、3 和 6 个月的胃溃疡的累积观察发生率较低；

[0200] • 具有 NSAID- 相关的 GU 的受试者占具有和不具有伴随的 LDA 的受试者的显著较低的比例；

- [0201] •具有至少一种预先说明的NSAID-相关的UGI AE或DU的受试者的显著较低的比例；
- [0202] •由于任何预先说明的NSAID-相关的UGI AE或DU而中止研究的受试者的显著较低的比例；
- [0203] •具有NSAID-相关的DU的受试者的显著较低的比例；
- [0204] •不考虑LDA使用、溃疡历史、年龄<60以及≥60岁、性别、人种或种族，具有GU的受试者的较低比例的趋势；
- [0205] •具有胃灼热消退的受试者的显著较高的比例；
- [0206] •经OTE-DP测量的对消化不良的显著较好的总体治疗作用；
- [0207] •经疼痛、非-疼痛症状以及受试者满意的SODA区域测量的显著改善的消化不良症状；以及
- [0208] •由于AE或DU而中止治疗的受试者的显著较低的比例。
- [0209] 表2
- [0210] 在ITT群体中在1、3和6个月的累积观察数据
- [0211]

		GU		DU		UGI AE 和/或 DU	
		No. (%) (95% CI)	p-值 ¹	No. (%) (95% CI)	p-值 ¹	No. (%) (95% CI)	p-值 ¹
研究 A 0-1 个月	PN400 (n=218)	3 (1.4) (0.3-4.0)	<0.001	1 (0.5) (0.0-2.5)	0.010		
	EC-萘普生 (n=216)	28 (13.0) (8.8-18.2)		9 (4.2) (1.9-7.8)			
研究 A 0-3 个月	PN400 (n=218)	4 (1.8) (0.5-4.6)	<0.001	1 (0.5) (0.0-2.5)	0.003		
	EC-萘普生 (n=216)	42 (19.4) (14.4-25.4)		11 (5.1) (2.6-8.9)			
研究 A 0-6 个月	PN400 (n=218)	9 (4.1) (1.9-7.7)	<0.001	1 (0.5) (0.0-2.5)	0.003	114 (52.3) (45.4-59.1)	<0.001
	EC-萘普生 (n=216)	50 (23.1) (17.7-29.4)		11 (5.1) (2.6-8.9)		149 (69) (62.4-75.1)	
研究 B 0-1 个月	PN400 (n=210)	4 (1.9) (0.5-4.8)	<0.001	2 (1.0) (0.1-3.4)	0.168		
	EC-萘普生 (n=210)	21 (10.0) (6.3-14.9)		6 (2.9) (1.1-6.1)			
研究 B 0-3 个月	PN400 (n=210)	10 (4.8) (2.3-8.6)	<0.001	2 (1.0) (0.1-3.4)	0.013		
	EC-萘普生 (n=210)	37 (17.6) (12.7-23.5)		11 (5.2) (2.6-9.2)			
研究 B 0-6 个月	PN400 (n=210)	15 (7.1) (4.1-11.5)	<0.001	2 (1.0) (0.1-3.4)	0.007	114 (54.3) (47.3-61.2)	<0.001
	EC-萘普生 (n=210)	51 (24.3) (18.6-30.7)		12 (5.7) (3.0-9.8)		151 (71.9) (65.3-77.9)	
研究 A + 研 究 B 0-6 个月	PN400 (n=428)	24 (5.6) (3.6-8.2)	-	3(0.7) (0.1-2.0)	<0.001	228 (53.3) (48.4-58.1)	<0.001
	EC-萘普生 (n=426)	101 (23.7) (19.7-28)		23 (5.4) (3.5-8.0)		300 (70.4) (65.8-74.7)	

[0212]

[0213] 1 对于溃疡发生的 p- 值来自经随机化低剂量阿司匹林使用进行叠加的 CMH 测试。

[0214] 表 3

[0215] 在 ITT 群体中在 1、3 和 6 个月对于 LDA 使用者的 GU 的累积观察发生率

		GU	
		No. (%) (95% CI)	p-值
研究 A 0-1 个月	PN400 (n=53)	0 (0.0-6.7)	-
	EC-萘普生 (n=51)	6 (11.8) (4.4-23.9)	
研究 A 0-3 个月	PN400 (n=53)	0 (0.0-6.7)	-
	EC-萘普生 (n=51)	10 (19.6) (9.8-33.1)	
研究 A 0-6 个月	PN400 (n=53)	1 (1.9) (0.0-10.1)	-
	EC-萘普生 (n=51)	12 (23.5) (12.8-37.5)	
研究 B 0-1 个月	PN400 (n=46)	0 (0.0-7.7)	-
	EC-萘普生 (n=51)	10 (19.6) (9.8-33.1)	
研究 B 0-3 个月	PN400 (n=46)	0 (0.0-7.7)	-
	EC-萘普生 (n=51)	14 (27.5) (15.9-41.7)	
研究 B 0-6 个月	PN400 (n=46)	2 (4.3) (0.5-14.8)	-
	EC-萘普生 (n=51)	17 (33.3) (20.8-47.9)	
研究 A + 研 究 B 0-6 个月	PN400 (n=99)	3 (3.0) (0.6-8.6)	P<0.001
	EC-萘普生 (n=102)	29 (28.4) (19.9-38.2)	

[0217] 表 4

[0218] 在 ITT 群体中在 6 个月对于 LDA 使用者的 GDU 的累积观察发生率

[0219]

		GDU	
		No. (%) (95% CI)	p-值
研究 A	PN400 (n=53)	1 (1.9) (0.0-10.1)	-
	EC-茶普生 (n=51)	14 (27.5) (15.9-41.7)	
研究 B	PN400 (n=46)	3 (6.5) (1.4-17.9)	-
	EC-茶普生 (n=51)	19 (37.3) (24.1-51.9)	
研究 A + 研究 B	PN400 (n=99)	4 (4.0) (1.1-10.0)	P<0.001
	EC-茶普生 (n=102)	33 (32.4) (23.4-42.3)	

[0221] 表 5

[0222] 在 ITT 群体中在 1、3 和 6 个月对于非 -LDA 使用者的 GU 发生率

[0223]

		GU	
		No. (%) (95% CI)	p-值
研究 A 0-1 个月	PN400 (n=165)	3 (1.8) (0.4-5.2)	-
	EC-萘普生 (n=165)	22 (13.3) (8.5-19.5)	
研究 A 0-3 个月	PN400 (n=165)	4 (2.4) (0.7-6.1)	-
	EC-萘普生 (n=165)	32 (19.4) (13.7-26.3)	
研究 A 0-6 个月	PN400 (n=165)	8 (4.8) (2.1-9.3)	-
	EC-萘普生 (n=165)	38 (23.0) (16.8-30.2)	
研究 B 0-1 个月	PN400 (n=164)	4 (2.4) (0.7-6.1)	-
	EC-萘普生 (n=159)	11 (6.9) (3.5-12.0)	
研究 B 0-3 个月	PN400 (n=164)	10 (6.1) (3.0-10.9)	-
	EC-萘普生 (n=159)	23 (14.5) (9.4-20.9)	
研究 B 0-6 个月	PN400 (n=164)	13 (7.9) (4.3-13.2)	-
	EC-萘普生 (n=159)	34 (21.4) (15.3-28.6)	
研究 A +	PN400 (n=329)	21 (6.4) (4.0-9.6)	<0.001
研究 B 0-6 个月	EC-萘普生 (n=324)	72 (22.2) (17.8-27.7)	

[0224]

[0225] 表 6

[0226] 在年龄 < 60 或 ≥ 60 岁的患者中的 GU 的汇总累积发生率

年龄(岁)	GU 发生率, n (%)*			
	PN400	EC-萘普生	RRR (95% CI)	p
< 60	18/216 (8.3)	46/217 (21.2)	60.7% (34.4, 76.4)	<0.001
50-59	15/202 (7.4)	44/208 (21.2)	64.9% (39.0, 79.8)	<0.001
≥ 60	6/212 (2.8)	55/209 (26.3)	89.2% (75.6, 95.3)	<0.001
60-69	6/157 (3.8)	40/142 (28.2)	86.4% (69.0, 94.1)	<0.001
≥ 70	0/55 (0.0)	15/67 (22.4)	100%	<0.001

[0228] *Cochran-Mantel-Haenszel 测试比较 GU 比率

[0229] 表 7

[0230] 在 ITT 群体中由于任何预先说明的 NSAID- 相关的 UGI AE 或 DU 而中止研究的受试者

		导致中止研究的 UGI AE 和 /或 DU	
		No. (%) (95% CI)	p-值
研究 A	PN400 (n=218)	7 (3.2) (1.3-6.5)	<0.001
	EC-萘普生 (n=216)	26 (12) (8.0-17.1)	
研究 B	PN400 (n=210)	10 (4.8) (2.3-8.6)	0.009
	EC-萘普生 (n=210)	25 (11.9) (7.9-17.1)	
研究 A + 研究 B	PN400 (n=428)	17 (4.0) (2.3-6.3)	<0.001
	EC-萘普生 (n=426)	51 (12.0) (9.0-15.4)	

[0232] 表 8

[0233] PN400 与 EC-萘普生治疗 6 个月后的 SODA、OTE-DP 和胃灼热数据比较

[0234]

[0235]

第二终点	研究 A			研究 B		
	PN400 (n=218)	EC-萘普生 (n=216)	p-值	PN400 (n=218)	EC-萘普生 (n=216)	p-值
SODA 疼痛强度, 由基线变化	-5.51	-0.15	<0.001	-2.64	0.09	0.004
SODA 非-疼痛症状, 由基线变化	-2.16	-0.47	<0.001	-1.11	0.11	<0.001
SODA 满意区域, 由基线变化	3.35	0.87	<0.001	1.88	0.47	0.003
OTE-DP, 从治疗开始的改善, n (%)	93/204 (45.6)	52/187 (27.8)	<0.001	79/184 (42.9)	63/183 (34.4)	0.017
胃灼热消退, n (%)	140/177 (79.1)	65/115 (56.5)	<0.001	102/141 (72.3)	62/121 (51.2)	<0.001

[0236]

第二终点	PN400 (n=428)	EC-萘普生 (n=426)	p-值
SODA 疼痛强度, 由基线变化	-4.14	-0.06	<0.001
SODA 非-疼痛症状, 由基线变化	-1.65	-0.19	<0.001
SODA 满意区域, 由基线变化	2.65	0.69	<0.001
OTE-DP, 从治疗开始的改善, n (%)	172/388 (44.3)	115/370 (31.1)	<0.001
胃灼热消退, n (%)	242/318 (76.1)	127/236 (53.8)	<0.001

[0237] 表 9

[0238] 预先说明的 NSAID- 相关的 UGIAE 的列表

[0239]

优选术语		
胃炎	胃肠糜烂	腹部压痛
糜烂性胃炎	食管出血	腹部不适
食管炎	胃出血	腹部疼痛
十二指肠炎	十二指肠出血	食管不适
食管狭窄	胃粘膜病变	食管病症
食管溃疡	十二指肠瘢痕形成	胃食管返流疾病
反流性食管炎	出血性胃炎	胃部不适
腐蚀性十二指肠炎	胃肠粘膜病症	呕吐
腐蚀性食管炎	上腹部疼痛	胃食管炎
胃酸过多	消化不良	上腹部不适
胃肠出血	恶心	出血性十二指肠溃疡
血管曲张	出血性十二指肠炎	-

[0240] 表 10

[0241] 在 ITT 群体中按照基线严重程度和拜访的胃灼热消退

[0242]

月份	基线严重度	研究 A			研究 B		
		PN400 N (%)	NAP N (%)	p-值	PN400 N (%)	NAP N (%)	p-值
1	无	65/78 (83%)	58/94 (62%)		67/88 (76%)	67/91 (74%)	
	轻度	37/62 (60%)	11/57 (19%)		25/49 (51%)	18/58 (31%)	
	中度	16/38 (42%)	7/37 (19%)		17/34 (50%)	3/30 (10%)	
	重度	9/17 (53%)	1/5 (20%)		3/9 (33%)	1/5 (20%)	
	总计	127/195 (65.1%)	77/193 (39.9%)	<0.001	112/180 (62.2%)	89/184 (48.4%)	0.003
3	无	72/80 (90%)	50/75 (67%)		70/85 (82%)	52/76 (68%)	
	轻度	43/62 (69%)	11/41 (27%)		22/48 (46%)	11/43 (26%)	
	中度	16/37 (43%)	7/28 (25%)		18/28 (64%)	6/29 (21%)	
	重度	13/18 (72%)	1/5 (20%)		5/7 (71%)	1/3 (33%)	
	总计	144/197 (73.1%)	69/149 (46.3%)	<0.001	115/168 (68.5%)	70/151 (46.4%)	<0.001
6	无	66/71 (93%)	44/59 (75%)		60/68 (88%)	43/58 (74%)	
	轻度	43/60 (72%)	14/31 (45%)		19/40 (48%)	13/39 (33%)	
	中度	19/31 (61%)	7/21 (33%)		21/28 (75%)	4/21 (19%)	
	重度	12/15 (80%)	0/4 (0%)		2/5 (40%)	2/3 (67%)	
	总计	140/177 (79.1%)	65/115 (56%)	<0.001	102/141 (72.3%)	62/121 (51.2%)	<0.001

[0243]

[0244] 消化不良严重性评估 (SODA) 方法 :

[0245] SODA 方法在基线以及在每次随后研究拜访时完成。调查问卷为消化不良 - 相关的健康状况的自我给予、多层次的测量。消化不良及其相关的 GI 症状包括打嗝 / 嗝气、胃灼热、胃气胀、通气、酸味、恶心和口臭通常由服用 NSAID 的受试者报道且显著影响治疗功效、成本和生活质量。为了捕获消化不良和相关 GI 症状, 针对在 NSAID 患者中使用来开发并验证 SODA 方法。在包括 SODA 方法的 3 个标度内测量的概念为消化不良疼痛强度、非 - 疼痛症状以及具有消化不良 - 相关的健康状况的满意度。

[0246] SODA 含有 17 个问题且可在 5 分钟内完成。SODA 使用针对在疼痛强度和非 - 疼痛症状区域的问题的 7 天的回访期。所述问题表述为“在过去的 7 天内, 平均...”或“在过去的 7 天内, 您最差的... 有多强烈”。所述满意区域问题表述为询问应答者关于他们对其腹部不适的“当前水平”有多满意或不满意。

[0247] 按照治疗组在 1、3 和 6 个月使用描述统计来对针对 3 个标度 (疼痛强度、非 - 疼痛症状和满意) 的在基线和在每次基线后拜访的 SODA 评分以及由基线的变化进行列表。使用 ANCOVA 模型对在每个时间点由基线的平均变化在治疗组之间进行比较, 所述模型使用治疗和随机化 LDA 使用 (是 / 否) 作为主要作用且使用基线评分作为相关变异。计算对于每个治疗组的最小二乘法平均值 (LSM) 以及在治理组之间的连同 95% CI 的 LSM 差异。仅同时具有基线和基线后评分的受试者包括在 ANCOVA 中。对于在研究药物的最后给药日期后多于 10 天的 SODA 的最后评估日期, SODA 评分排除在每个亚标度的分析之外。使用最后观察进行归因 (last-observation-carried-forward imputation) 方法。

[0248] 胃灼热评估 :

[0249] 在治疗过程中的基线以及 1、3 和 6 个月时, 对受试者询问关于在拜访前 7 天内的胃灼热症状的以下问题 :

[0250] 在过去的 7 天内, 请对您的胃灼热症状进行如下评分 :

[0251] • 无 : 无症状

[0252] • 轻度 : 察觉到症状, 但可以容易地耐受

[0253] • 中度 : 足以引起干扰正常活动 (包括睡眠) 的不适症状

[0254] • 重度 : 无能力症状, 且不能进行正常活动 (包括睡眠)

[0255] 胃灼热定义为由胃或接近颈部的胸部的较低部分引起的燃烧感觉。

[0256] 在每次基线后拜访时的胃灼热消退定义为针对胃灼热严重度问题的“无”的应答。按照基线严重度以及治疗组在 1、3 和 6 个月对胃灼热消退的比例进行列表。使用按照基线胃灼热严重度和随机化 LDA 使用 (是 / 否) 分级的 CMH 测试对治疗组进行比较。如果在交叉层级的单元内的受试者数目过小, 则仅基线胃灼热在 CMH 测试中进行分级。同时具有基线和基线后应答的受试者包括在该分析中。对于在研究药物的最后给药日期后多于 10 天的胃灼热的最后评估日期, 所述胃灼热排除在该终末点的分析之外。

[0257] 对于消化不良的总体治疗 (OTE-DP) :

[0258] OTE-DP 已经基于 Global Ratings of Change Questionnaire (其最初在 McMaster University 开展) 发展, 且认为是 Global Ratings of Change Questionnaire 的衍生操作。其包括如下问题 : “既然治疗开始, 那么您的上腹部疼痛和 / 或不适已经有任何变化吗 ? ” 应答者可评分为 “较好”、“相同” 或 “较差”。如果应答为除了 “相同” 的任何应答, 则询问随后的问题。

[0259] OTE-DP 需要约 2 分钟来完成且在最终 SODA 给予时进行给予。具有经内窥镜检查在第 4 或 5 次拜访时证实的溃疡的任何受试者可通过与研究工作人员在拜访后的 48 小时内进行通话来完成评估。所有完成 6 个月拜访的受试者完成 OTE-DP 以及在最后内窥镜检查之前的所有其它评估。

[0260] 按照治疗组对具有针对 OTE-DP 调查问卷的 3 种可能应答 (“较好”、“相同” 或 “较差”) 中的每个以及随后对 “较好” 和 “较差” 评分的应答的受试者的百分数进行列表。使用经随机化 LDA 使用 (是 / 否) 分级的修改的 Wilcoxonrank-sum (Van Elteren) 测试对治疗组之间的应答分布的差异进行分析。