

78.374/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

## COX-2 inhibitorokat és aszpirint tartalmazó kombinációk

A találmány gyógyszerészeti összetételt biztosít emlősök COX-2 gátlásra érzékeny állapotainak kezeléséhez, mely kombinációban a COX-2 inhibitor és alacsony dózisú aszpirin hatásos mennyiségének szimultán, egymás utáni és külön-külön használatát foglalja magában.

R

P 0 4 0 1 8 5 4

S. B. G. & K.  
Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



A2

78.374/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## COX-2 inhibitorokat és aszpirint tartalmazó kombinációk

A jelen találmány gyógyszerészeti összetételekre és használatukra vonatkozik, különösen a COX-2 aktivitás szelektív gátlásában használt, és emlősökben a COX-2 gátlásra fogékony állapotok kezelésében alkalmazott gyógyszerészeti összetételekre irányul.

Javasoljuk a következő állapotok kezelésére: akut koszorú-  
verőér ischaemiás szindróma, trombózis, tromboembólia,  
trombotikus elzáródás és ismételt elzáródás, átmeneti  
ischaemiás roham, és első vagy azt követő trombotikus sztrók,  
ahol az ilyen állapotban lévő betegekbe az anti-vérlemezke szer  
és a COX-2 inhibitor kombinációjának terápiásan hatásos  
mennyiségét adjuk be [Merck: 6,136,804 számú Amerikai  
Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]. Erről a  
kombinációs terápiáról megállapítottuk, hogy az anti-vérlemezke,  
illetve a COX-2 inhibitor magában történő alkalmazásával  
szemben javított kezelési lehetőséget biztosít. Az aszpirint anti-  
vérlemezke szernek azonosították, mely ebben a kombinációs  
terápiában felhasználható és általában 75-325 mg/nap  
dózisokban ajánlott. Azt találtuk, hogy a jelen találmánnyal  
összhangban a vérlemezke aggregációval kapcsolatos betegségek,  
mint amelyeket a fentiekben megemlítettünk, úgy is kezelhetők  
vagy elkerülhetők COX-2 inhibitorral, ha a COX-2 inhibitor az

aszpirinnel kombinációban kisebb dózisban alkalmazzuk mint a szokásos; továbbá különösen előnyös, ha COX-2 inhibitorként 5-alkil-2-arilaminofenilecetsavat használunk az aszpirinnel kombinációban, amit anti-vérlemezke inhibitorként alkalmazunk.

Ennek megfelelően a jelen találmány a COX-2 gátlásra érzékeny emlős állapotok kezeléséhez gyógyszerészeti összetételt biztosít, mely a COX-2 inhibitor aktív mennyiségét és az alacsony dózisú aszpirin kombinációjának szimultán, egymás utáni vagy külön-külön használatát foglalja magában.

Továbbá a jelen találmány gyógyszergyártáshoz COX-2 inhibitor használatát biztosítja alacsony dózisú aszpirinnel kombinációban a COX-2 gátlásra érzékeny emlősökben.

Egy további megvalósítási formában a jelen találmány a COX-2 gátlásra érzékeny állapotokban szenvedő betegek kezelési eljárását biztosítja, mely felöleli a COX-2 inhibitor aktív mennyiségének és az aszpirin alacsony dózisának kombinált beadását.

Továbbá a jelen találmány alacsony dózisú aszpirin használatát biztosítja a következő állapotok kezeléséhez: akut koszorúverőér ischaemiás szindróma, trombózis, tromboembólia, trombotikus elzáródás és ismételt elzáródás, átmeneti ischaemiás roham, miokardiális infarktus és első vagy azt követő trombotikus sztrók, ahol az ilyen állapotban lévő betegekbe az anti-vérlemezke szer és a COX-2 inhibitor kombinációjának terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be. Előnyösen a szív védelmére az alacsony dózisú aszpirint együtt adjuk be a COX-2



inhibitorral, például annak tükrében, hogy az aszpirin anti-vérlemezké aggregációs aktivitású.

A jelen találmányban a "kezelés" szakkifejezés mind a profilaktikus vagy megelőző, mind a kezelő vagy betegséget módosító kezelésre vonatkozik, beleértve azon betegek kezelését, akiknél a betegség kockázata felléphet, vagy akikről úgy véljük, hogy a betegség kialakulhat, valamint a betegségben szenvedők is ide tartoznak. A jelen találmány előnyben részesített megvalósítási formájában a "kezelés" az elsődleges vagy másodlagos kardiovaszkuláris betegségekre vonatkozik.

A jelen találmány általában a COX-2 gátlásra érzékeny emlősök betegségeinek kezelésére alkalmazható, melyek például a következők: ciklooxygenáz-függő betegségek emlősökben, beleértve a következőket: gyulladás, pyresis, fájdalom, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, migrénes fejfájás, neurodegeneratív betegségek (mint például szklerózis multiplex), Alzheimer-féle betegség, csontritkulás, asztma, lupus és psoriasis. Továbbá a COX-2 inhibitorok a neopláziák kezelésében is hasznosak, különösen azon neopláziák esetében, melyek prosztaglandinokat termelnek, vagy ciklooxygenázt fejeznek ki, beleértve mind a jó-, mind a rosszindulatú rákos daganatokat, kinövéseket és polipokat. A COX 2 inhibitorok bármely neoplázia kezelésében alkalmazhatók, amelyeket a szakirodalomban leírtak [WO 98/16227 számú szabadalmi bejelentés (1998)], ez különösen igaz az epitheliális eredetű neopláziákra. A COX-2 inhibitorok különösen hasznosak a máj, hólyag, hasnyálmirigy, méh, dűlmirigy,



cervikális, tüdő és mellrákok kezelésére, és elsődlegesen a bélrendszeri rákoknál, mint például végbélrák, és bőrrákokban, mint pikkelyes sejtes vagy bazálsejtes rákok és melanóma.

A jelen találmányban használt összetételek, alkalmazások és eljárások emlősökben a COX-2 gátlásra érzékeny terápia javítását eredményezik.

A jelen találmányban az "alacsony aszpirin dózis" naponta kevesebb mint 75 mg, tipikusan a dózistartomány körülbelül 70-10 mg vagy kevesebb (például legalább 5 mg naponta). Az előnyben részesített alacsony aszpirin dózisok naponta körülbelül 20-60 mg, előnyösebben körülbelül 30-50 mg naponta. A jelen találmány kezelési eljárásaiban és gyógyszerészeti összetételeiben használt COX-2 inhibitorok  $IC_{50}$  értéke tipikusan kevesebb mint körülbelül 2  $\mu M$  és a COX-1 gátlás  $IC_{50}$  értéke nagyobb mint 5  $\mu M$ , amit például a szakirodalomban leírt eljárás alapján határozhatunk meg [Brideau és mtsai: *Inflamm. Res.*, 45, 68-74 (1996)]. Előnyösen a COX-2 gátlás/COX-1 gátlás vonatkozásában a COX-2 inhibitor szelektivitási aránya 10, előnyösen legalább 40.

Így például a jelen találmány használatában megfelelő COX-2 inhibitorok közé bármely COX-2 inhibitor beletartozhat, amit a szakirodalomban közzétettek [6,136,804 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]; különösen a következő vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, vagy bármelyik hidrátja: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, vagy 5-alkil-2-arilaminofenilecetsav származék COX-2



inhibitor, például az alábbiakban megadott I. általános képletű vegyület.

A jelen találmány gyakorlatának megfelelő megvalósítási formában a COX-2 a (I) általános képletű vegyület,

ahol R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport;

R<sub>1</sub> jelentése klóratom vagy fluoratom;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metilcsoport, etilcsoport, metoxicsoport, etoxicsoport vagy hidroxicsoport;

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom vagy fluoratom; és

R<sub>5</sub> jelentése klóratom, fluoratom, trifluor-metil vagy metilcsoport; ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói; és ezek gyógyszerészetileg elfogadható előgyógyszer észterei.

Különösen előnyben részesítjük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben az R jelentése metilcsoport vagy etil; R<sub>1</sub> jelentése klóratom vagy fluoratom; R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom; R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metilcsoport vagy hidroxicsoport; R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom; és R<sub>5</sub> jelentése klóratom, fluoratom vagy metilcsoport; ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, és gyógyszerészetileg elfogadható észterei.

Az előnyben részesített megvalósítási formák azok az (I) általános képletű vegyületek vonatkoznak, melyekben a R jelentése metilcsoport vagy etil; az R<sub>1</sub> jelentése fluoratom; az R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom; az R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy hidroxicsoport; az R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom; és az R<sub>5</sub> jelentése



klóratom; ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

A jelen találmány egy további megvalósítási formája azokra a (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, melyekben R jelentése etil vagy metilcsoport;  $R_1$  jelenése fluoratom;  $R_2$  jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;  $R_3$  jelentése hidrogénatom, fluoratom, etoxicsoport vagy hidroxicsoport;  $R_4$  jelentése hidrogénatom vagy fluoratom; és  $R_5$  jelentése klóratom, fluoratom vagy metilcsoport; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

A további előnyben részesített szóban forgó vegyületekben az R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$ - $R_4$  jelentése hidrogénatom vagy fluoratom; és  $R_5$  jelentése klóratom vagy fluoratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

A jelen találmány további megvalósítási formája azokra a (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, melyekben R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$  jelentése fluoratom;  $R_3$  jelentése hidrogénatom, etoxicsoport vagy hidroxicsoport;  $R_4$  jelentése fluoratom; és  $R_5$  jelentése fluoratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

A jelen találmány egy további megvalósítási formája azokra a (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, melyekben R je-



lentése metilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$  jelentése hidrogénatom;  $R_3$  jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;  $R_4$  jelentése hidrogénatom; és  $R_5$  jelentése klóratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

A jelen találmány különös megvalósítási formái azokra a (I) általános képletű vegyületekre vonatkoznak, melyekben

- (a)  $R$  jelentése metilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$  jelentése hidrogénatom;  $R_3$  jelentése hidrogénatom;  $R_4$  jelentése hidrogénatom; és  $R_5$  jelentése klóratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei;
- (b)  $R$  jelentése metilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$  jelentése hidrogénatom;  $R_3$  jelentése fluoratom;  $R_4$  jelentése hidrogénatom; és  $R_5$  jelentése klóratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei;
- (c)  $R$  jelentése etilcsoport;  $R_1$  jelentése fluoratom;  $R_2$  jelentése fluoratom;  $R_3$  jelentése hidrogénatom;  $R_4$  jelentése fluoratom; és  $R_5$  jelentése fluoratom; valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei; és
- (d)  $R$  jelentése etilcsoport;  $R_1$  jelentése klóratom;  $R_2$  jelentése hidrogénatom;  $R_3$  jelentése klóratom;  $R_4$  jelentése hidrogénatom; és  $R_5$  jelentése metilcsoport; valamint ezek



gyógyszerészetileg elfogadható sói és gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

Az általános meghatározások, ahogyan azokat itt használjuk a jelen találmány oltalmi körében a következőket jelentik:

A (I) általános képletű vegyületek UV abszorbeálók, és az UV sugárzás blokkolásában vagy abszorbeálásában hasznosak, például a leégések kezelésében és megelőzésében, például napkrém termékek.

A (I) általános képletű vegyületek szembe is alkalmazhatók, mely felöleli a szembetegségek kezelését, különösen a szemgyulladásos betegségeket, a szemfájdalmakat, beleértve a szemműtéttel kapcsolatos fájdalmakat, mint például PRK vagy szürkehályog műtét, szemet érintő allergia, különböző etiológiájú fotofóbiák, megnőtt intraoculáris nyomás (glaukómában), ahol gátolhatjuk a trabekuláris hálózat termelését, az indukálható glükokortikoid válasz (TIGR) fehérje segítségével, és ide tartozik a szárazszem betegség.

A jelen találmány második tárgykörében is a COX-2 gátlásra érzékeny emlős állapotok kezeléséhez biztosítunk gyógyszerészeti összetételt, mely a COX-2 inhibitor aktív mennyiségét és az alacsony dózisú aszpirin kombinációjának szimultán, egymás utáni vagy külön-külön használatát foglalja magában.

Továbbá a jelen találmány a (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának, vagy prodrugjának használatát biztosítja kombinációban az aszpirin



hatásos mennyiségével a COX-2 gátlásra érzékeny emlős állapotok kezeléséhez.

A jelen találmány második tárgyökének további megvalósítási formáiban a COX-2 gátlásra érzékeny betegek kezeléséhez eljárást biztosítunk, mely a (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának, vagy prodrugjának használatát tartalmazza kombinációban az aszpirin hatásos mennyiségével.

Ahogy azt itt használjuk ebben a tárgykörben az "aszpirin hatásos mennyisége" az általánosan ismert és az orvosok által használt mennyiségeket jelenti, ami megfelel az aszpirin anti-vérlemezke szerként való használatának. Kényelmi szempontokból az "aszpirin hatásos mennyisége" általában körülbelül 10-400 mg, általánosabban körülbelül 75-325 mg/nap. Például ebben a második tárgykörben az összetétel 75 mg, 80 mg, 160 mg, 250 mg vagy 325 mg aszpirint tartalmazhat.

Az I. általános képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóit előnyösen bázisokkal alakítjuk ki, hagyományosan fém-sókkal, melyek a periódusos rendszer Ia, Ib, IIa és IIb oszlopában találhatóak. Az alkáli földfémeket magukba foglaló elemek, például kálium és különösen nátriumsók, vagy az alkáli földfém sók, előnyösen a kalcium- vagy magnéziumsók, és ezen kívül ammóniumsók, ammóniával vagy szerves aminokkal együtt.

A jelen találmány szereit (a) a COX-2 inhibitor és az alacsony dózisú aszpirin vagy (b) az I. általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, vagy



prodrugjai és hatásos mennyiségű aszpirin, amiket előnyösen gyógyszerészeti készítményekben használunk, melyek mindegyik alkotórészből terápiásan hatásos mennyiséget tartalmaznak (akár elkülönítetten, akár kombinációban) szabadon megválaszthatóan szervetlen vagy szerves, szilárd vagy folyékony gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal vagy azokkal keverten, melyek a beadáshoz megfelelnek. A COX-2 inhibitor és az aszpirin aktív alkotórészek azonos gyógyszerészeti összetételben lehetnek jelen, bár előnyösen külön-külön gyógyszerészeti összetételben találhatóak. Így az aktív alkotórészeket beadhatjuk azonos időben (például szimultán) vagy különböző időkben (például egymás után) és különböző időtartamokban, melyek egymástól elkülönülhetnek, vagy egymást átfedhetik.

A gyógyszerészeti összetételek például lehetnek: enterálisak, mint például orális, rektális, aeroszol inhaláció vagy nazális beadás; parenterális összetételek, mint például intravénás vagy szubkután beadás; vagy transzdermális beadású összetételek (például passzív vagy iontoforetikus).

Előnyösen a gyógyszerészeti összetételeket orális vagy parenterális (különösen orális) beadáshoz alakítjuk ki. Az intravénás és orális, de elsősorban az orális beadást különösen jelentősnek tartjuk. Előnyösen az aktív alkotók, tehát mind a COX-2 inhibitor, mind az aszpirin, orális formában szerepelnek.

A beadási módot és dózist az orvos választhatja meg figyelembe véve a beteg korát, tömegét, életstílusát, aktivitási szintjét, stb. A jelen találmány szereinek dózisa számos tényezőtől függ-



het, mint például az aktív alkotórész hatékonysága és hatástartama, a beadás módja, melegvérű fajok, és/vagy nem, kor, tömeg és a melegvérű állat egyedi állapota.

Részletesebben a gyógyszerészeti összetételek a ciklooxygenáz 2 gátlásához a COX-2 inhibitorból vagy az I. általános képletű vegyületből hatásos mennyiséget tartalmaznak, mely utóbbi lényegében ciklogenáz 1 gátló aktivitástól, és az ennek tulajdonítható mellékhatásoktól mentes.

A jelen találmány gyógyszerészetileg aktív vegyületei gyógyszerészeti összetételek gyártásában hasznosak, melyek ezek hatásos mennyiségét tartalmazzák kötőanyagokkal vagy hordozókkal konjugációban vagy azokkal keverten, melyek akár enterális, akár parenterális beadáshoz megfelelnek. Azokat a tablettákat és zselatin kapszulákat részesítjük előnyben, melyek az aktív alkotórészt a következőkkel együtt tartalmazzák: a) hígítók, például laktóz, dextróz, szukróz, mannit, szorbit, cellulóz és/vagy glicin; b) síkosítók, például szilikát, talkum, sztearinsav, magnézium vagy kalcium sói, és/vagy poli(etilén-glikol); a tabletták a fentiekén kívül a következőket is magukban foglalhatják: c) kötőanyagok például magnézium-alumínium-szilikát, keményítőpaszta, zselatin, tragantmészga, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon; ha szükséges d) szétesést biztosító anyagok, például keményítők, agar, algininsav vagy nátriumsóik, vagy pezsgő keverékek; és/vagy e) abszorbeálók, színezők, ízesítők és édesítők. Az injektálható összetételek előnyösen vizes izotóniás oldatokat vagy



szuszpenziókat tartalmaznak, és a kúpokat előnyösen zsír-emulziókból vagy szuszpenziókból állítjuk elő. A szóban forgó összetételek sterilizálhatók és/vagy adjuvánsokat tartalmazhatnak, mint például konzerváló, stabilizáló, nedvesítő vagy emulgeáló szereket, oldódást elősegítő anyagokat, az ozmotikus nyomás szabályozásához sókat és puffereket. Továbbá ezek más terápiásan értékes anyagokat is tartalmazhatnak. A szóban forgó összetételeket hagyományos keveréssel, szemcsézéssel, vagy bevonási eljárásokkal állíthatjuk elő, és ezek körülbelül 0,1-75 %, előnyösen körülbelül 1-50 % aktív anyagot tartalmaznak.

A szakirodalomban ismert eljárásokkal a tabletták bevonhatók filmmel vagy enterikus bevonattal.

A transzdermális beadáshoz megfelelő kisserelések a jelen találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét hordozóval együtt tartalmazzák. Az előnyben részesített hordozók az abszorbeálható gyógyszerészetileg elfogadható oldószeresek, melyek a gazda bőrén történő áthaladást lehetővé teszik. Például a transzdermális eszközök lehetnek kötszerek, hátrésszel, tartállyal, melyek szabadon megválaszthatóan a vegyületet hordozóval együtt tartalmazzák, szabadon megválaszthatóan kibocsátást szabályozó gáttal, a vegyület gazda bőrébe történő szállításához, szabályozott és előre meghatározott ütemben, megnyúlt ideig; és az eszköz a bőrhöz való kapcsolódást biztosító részt is tartalmaz.

A helyi alkalmazáshoz a megfelelő kisserelések, például a bőrre vagy a szembe, a vizes oldatok, szuszpenziók, kencék, kré-



mek, gélek vagy porlasztható kizserelések, például aeroszol szállításúak vagy hasonlók. Az ilyen adott területre szállító rendszerek különösen dermális alkalmazásokban felelnek meg, mint például a bőrrákok kezelésére, például a napkrémekben, porlasztással alkalmazható vizekben és hasonlókban megelőző használatra. Ebből a szempontból meg kell jegyezni, hogy a (I) általános képletű vegyületek az UV sugárzás abszorbeálására 290-320 nm-es tartományban képesek, miközben a magasabb hullámhosszúságú barnító sugarakat átengedik. Ezek így különösen helyi alkalmazásokhoz felelnek meg, beleértve a kozmetikai kizsereléseket, amelyek az előzőekben megadott szakirodalmakban megtalálhatók. Ezek szolubilizálókat, stabilizálókat, ionerősséget növelő szereket, puffereket és konzerváló szereket tartalmazhatnak. A helyi alkalmazáshoz megfelelő kizsereléseket a szakirodalomban leírták [4,784,808 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]. Az okuláris beadáshoz a kizserelések a szakirodalomban leírtaknak megfelelően állíthatók elő [4,829,088 és 4,960,799 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések].

A beadandó COX-2 inhibitor dózisa a melegvérű állat (emlős) fajától, testtömegétől, korától, egyedi állapotától, és a beadás módjától függ. Az orális beadás egységdózisa 50-70 kg-os emlős-nél körülbelül 5-1000 mg, például 50-800 mg, előnyösen 100-500 mg aktív alkotórész.

Az egyes dózisegység formájú kizserelésekben a COX-2 inhibitor előnyösen körülbelül 1-90 %, és a nem egyes



dózisegység formában előnyösen körülbelül 0,1-20 % aktív alkotórész. Az egyes dózisegység formák, mint például kapszulák, tabletták vagy drazsék körülbelül 1-1000 mg aktív alkotórészt tartalmaznak.

Az enterális és parenterális beadáshoz a COX-2 inhibitor gyógyszerészeti készítményei például azok, melyek egységdózis formában fordulnak elő, például a drazsék, a tabletták vagy a kapszulák, valamint az ampullák is. Ezek ismert módon előállíthatók, mint például hagyományos keveréssel, szemcseképzéssel, konfekcionálással, feloldással vagy liofilezéssel. Például orális beadáshoz a gyógyszerészeti készítmények az aktív alkotórész és a szilárd hordozó kombinálásával megkaphatók, ahol az eredményül kapott keveréket granulálják, ha kívánt vagy szükséges, a megfelelő kiegészítők hozzáadás után tablettá vagy drazsé magokká.

A további orálisan beadható gyógyszerészeti készítmények a száraz-töltött zselatinból készült kapszulák, és a lágy és lezárt zselatinból és lágyítóból, mint például glicerin vagy szorbit, készített kapszulák. A száraz-töltött kapszulák az aktív alkotórészt szemcsézetten tartalmazhatják, például töltőanyagokkal mint például laktózzal keverten, kötőanyagokkal, mint például keményítővel, és/vagy sikosítókkal, mint például talkummal vagy magnézium-sztearáttal, és ahol az megfelel, stabilizálóval. A lágy kapszulák esetében az aktív alkotórészt előnyösen megfelelő oldószerben feloldjuk vagy szuszpendáljuk, mint amilyenek



például a zsírsav olajok, paraffin olaj vagy folyékony polietilén-glikolok, az is lehetséges, hogy stabilizálót adjunk.

A parenterális kiszerezések főleg injektálható folyadékok, melyek különböző módon hatásosak, így például intravénásan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, intranazálisan, intradermálisan vagy szubkután. Az ilyen folyadékok előnyösen izotóniás vizes oldatok vagy szuszpenziók, melyek felhasználás előtt előkészíthetők, például liofilezett készítményekből, melyek az aktív alkotórészt magukban vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt tartalmazzák. A gyógyszerészeti készítmények sterilizálhatók, és/vagy kiegészítő anyagokat tartalmazhatnak, mint például konzerváló szereket, stabilizálókat, nedvesítő szereket és/vagy emulgeálókat, szolubilizálókat, az ozmotikus nyomás szabályozásához sókat és/vagy puffereket.

A transzdermális alkalmazáshoz a megfelelő kiszerezések az aktív alkotórész hatásos mennyiségét és hordozót tartalmazzák. Az előnyben részesített hordozók a gyógyszerészetileg elfogadható abszorbeálódó oldószerek, melyek a gazda bőrén keresztül az áthaladást lehetővé teszik. Jellemzően a transzdermális eszköz kötés, mely hátlapot és tárolóedényt tartalmaz, ami szabadon megválaszthatóan a vegyületet hordozóval együtt tartalmazza, szabadon megválaszthatóan áramlást befolyásoló határoló résszel, az aktív alkotórész gazda bőrébe történő szabályozott és előre meghatározott arányú és időtartamú szállításához, valamint a bőrhöz való rögzítést biztosító részt is tartalmaz.



A következő példák szándékunknak megfelelően a jelen találmány bemutatására szolgálnak, és ezeket nem úgy alakítottuk ki, hogy a jelen találmány oltalmi körét korlátozzák.

### A készítmények példái

#### 1. Példa

##### Nedvesen szemcsézett tabletta összetétel

Az aktív alkotórész mennyisége tablettánként:

25 mg COX-2 inhibitor

79,7 mg mikrokristályos cellulóz

79,7 mg laktóz-monohidrát

6 mg hidroxycsoportpropil-cellulóz

8 mg kroskarmellóz nátrium

0,6 mg vas-oxid

1 mg magnézium-sztearát

A tabletták 5 és 125 mg között tartalmazzak aktív alkotórészt alkalmazkodva a teljes tömeghez, és az első három alkotórész arányához. Általában az előnyben részesített mikrokristályos cellulóz : laktóz monohidrát arány 1:1.

#### 2. Példa

##### Nedvesen szemcsézett tabletta összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

12,5 mg COX-2 inhibitor

86 mg mikrokristályos cellulóz

86 mg laktóz-monohidrát



6 mg hidroxicsoportpropil-cellulóz

8 mg kroskarmellóz nátrium

0,6 mg vas-oxid

1 mg magnézium-sztearát

### 3. Példa

#### Nedvesen szemcsézett tabletta összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

10 mg COX-2 inhibitor

87,2 mg mikrokristályos cellulóz

87,2 mg laktóz-monohidrát

6 mg hidroxicsoportpropil-cellulóz

8 mg kroskarmellóz nátrium

0,6 mg vas-oxid

1 mg magnézium-sztearát

### 4. Példa

#### Nedvesen szemcsézett tabletta összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

5 mg COX-2 inhibitor

89,7 mg mikrokristályos cellulóz

89,7 mg laktóz-monohidrát

6 mg hidroxicsoportpropil-cellulóz

8 mg kroskarmellóz nátrium

0,6 mg vas-oxid

1 mg magnézium-sztearát

### 5. Példa

#### Közvetlenül nyomott tabletták összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

25 mg COX-2 inhibitor

106,9 mg mikrokristályos cellulóz

106,9 mg laktóz-monohidrát

7,5 mg kroskarmellóz nátrium

3,7 mg magnézium-sztearát

A tabletták 5 és 125 mg között tartalmazzak aktív alkotórészt alkalmazkodva a teljes tömeghez, és az első három alkotórész arányához. Általában az előnyben részesített mikrokristályos cellulóz : laktóz monohidrát arány 1:1.

### 6. Példa

#### Közvetlenül nyomott tabletták összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

12,5 mg COX-2 inhibitor

113,2 mg mikrokristályos cellulóz

113,2 mg laktóz vízmentes

7,5 mg kroskarmellóz nátrium

3,7 mg magnézium-sztearát

### 7. Példa

#### Közvetlenül nyomott tabletták összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

10 mg COX-2 inhibitor  
42,5 mg mikrokristályos cellulóz  
42,5 mg laktóz vízmentes  
4 mg kroskarmellóz nátrium  
1 mg magnézium-sztearát

#### 8. Példa

##### Közvetlenül nyomott tabletták összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége tablettánként:

5 mg COX-2 inhibitor  
45 mg mikrokristályos cellulóz  
45 mg laktóz vízmentes  
4 mg kroskarmellóz nátrium  
1 mg magnézium-sztearát

#### 9. Példa

##### Kemény zselatin kapszula összetétel

Az aktív alkotórészek mennyisége a kapszulában:

25 mg COX-2 inhibitor  
37 mg mikrokristályos cellulóz  
37 mg laktóz vízmentes  
1 mg magnézium-sztearát  
1 kemény zselatin kapszula

A tabletták 1 és 50 mg között tartalmazzák aktív alkotórészt alkalmazkodva a teljes töltési tömeghez, és az első három alko-



tőrész arányához. Általában az előnyben részesített mikrokrisztályos cellulóz : laktóz monohidrát arány 1:1.

#### 10. Példa

##### Orális oldat

Az alkotórészek mennyisége 5 ml-enként:

50 mg COX-2 inhibitor

5 ml-re kiegészítve polietilén-oxid 400-zal.

#### 11. Példa

##### Orális szuszpenzió

Az alkotórészek mennyisége 5 ml-enként:

101 mg COX-2 inhibitor

150 mg polivinil-pirrolidon

Orális szuszpenzió

Az alkotórészek mennyisége 5 ml-enként:

2,5 mg polioxietilén-szorbitán-monolaurát

10 mg benzoésav

5 ml-re kiegészítve szorbit oldattal (70%)

A szuszpenzió 1 és 50 mg/5 ml erősségű, mely az első két komponens arányához alkalmazható.

#### 12. Példa

##### Intravénás infúzió

Az alkotórészek mennyisége 200 ml-ben:

1 mg COX-2 inhibitor



0,2 mg polietilén-oxid 400  
 1,8 mg nátrium-klorid  
 tisztított vízzel 200 ml-re kiegészítve.

### 13. Példa

#### Kombinációs tabletták készítmény

A tabletták a GP IIb/IIIa receptor antagonistából 25,0, 50,0 és 100,0 mg-ot tartalmaztak, és a 25 mg COX-2 inhibitor, melyeket az alábbiakban leírtaknak megfelelően állítottuk elő:

A tabletták, melyek 25-200 mg aszpirint és 25 mg COX-2 inhibitor tartalmazzak:

aszpirin	25,0	80,0	200,0
COX-2 inhibitor	25,0	25,0	25,0
Mikrokristályos cellulóz	37,25	100,0	175,0
Módosított étkezési gabona keményítő	37,25	4,25	8,5
Magnézium-sztearát	0,50	0,75	1,5

Mind az aktív vegyületeket, a cellulózt, mind a gabona keményítő megfelelő mennyiségeit összekevertük és 10 % gabona keményítő pasztává granuláltuk. Az eredményül kapott szemcséket szitáltuk, szárítottuk és a megmaradt gabona keményítővel és magnézium-sztearáttal összekevertük. Az eredményül kapott



szemcséket ezek után 25,0, 50,0, és 100,0 mg aktív GP IIb/IIIa receptor antagonistát tartalmazó tablettákká nyomtuk, melyben tablettánként 25 mg COX-2 inhibitor található.

#### 14. Példa

##### 1. Táblázat

Alkotórész	A kiszerelés mennyisége (kg)	200 mg-os tabletták
Mag		
Granulálás		
5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino)fenilecetsav	50**	
Mikrokristályos cellulóz, (PH101)	NF 12,85	
Laktóz monohidrát, NF	11,65	
Kroskarmellóz nátrium, NF	1	
Povidone, USP	4	
Titán-dioxid, USP	2	
Tisztított víz ***, USP	20,375	
Extra-granuláris fázis		
Mikrokristályos cellulóz, (PH102)	NF 13	
Kroskarmellóz nátrium, NF	3	
Titán-dioxid, USP	2	
Magnézium-sztearát, NF	0,5	
Bevonat		



Opadry fehér	2,801****
Opadry sárga	2,0****
Opadry vörös	0,4****
Opadry fekete	0,0504****
Tisztított víz ***, USP	29,758 ****

\*\* A gyógyszeranyag tömegét szárított anyagra viszonyítottuk (100 %) a vizsgálati érték alapján (faktorizálás). A tömegben megmutatkozó különbséget a mikrokristályos cellulózzal kompenzáljuk.

\*\*\* Gyártás során eltávolítjuk.

\*\*\*\* A bevonás során fellépő 50 %-os veszteséget is magában foglalja.

A fenti 1. táblázat hozzávetőleg 250000 azonnali kibocsátásra képes filmmel bevont 5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino)-fenilecetsav tablettát eredményez. A tabletták elkészítéséhez a titán-dioxidot vízben diszpergáljuk, majd povidont adagolunk és 20 percig keverjük, így povidon/titán-dioxid szuszpenziót kapunk. A gyógyszer anyagot, a laktózt, a mikrokristályos cellulózt és a kroskarmellózt a gyógyszerkeverék kialakítása érdekében nagy nyírású keverővel összekeverjük (például Collette Gral) 5 percig. A gyógyszerkeveréket nagy nyírású keverővel a povidon/titán-dioxid szuszpenzióval együtt granuláljuk. A szuszpenziót 3 kg/perc sebességgel a gyógyszerkeverékbe pumpáljuk. Az eredményül kapott keveréket az összes szuszpenzió hozzáadása után további 90 másodpercig



keverjük. A nedves szemcséket szárítjuk folyadékágyas szárítóban, ahol a bemenő levegő hőmérséklete 50 °C. A maradék vizet 3,5 % körül szabjuk meg (megengedett tartomány 2,5-4,5 %). A száraz szemcséket szitáljuk, malmot (oszillátor) és 30-as szitát használva. Az előző lépéseket megismételjük a második granulálásnál is. Az extra-granuláris fázist (titán-dioxid) 60-as kézi szitán engedjük át.

A száraz szemcséket az extra-granuláris fázissal összekeverjük valamint mikrokristályos-cellulózzal, kroskarmellóz-nátriummal és titán-dioxiddal, ikerfalú keverőben 300-as fordulatonál, így kialakul a végső keverék. A magnézium-sztearátot 60-as kézi szitával szitáljuk és a végső keveréket ikerhéjas keverőben 50-es fordulattal összekeverjük, kialakítva a tablettakeveréket. A tablettázó keveréket tablettákba nyomjuk, felhasználva prést és ovális nyomófejeket.

A bevonó porokat (Opadry) tisztított vízzel összekeverjük, így 15 tömeg%-os bevonó szuszpenziót kapunk. A tablettákat a bevonó szuszpenzióval film réteggel látjuk el, bevonó kádban, 60-75 °C-os bemenő légáramban.

## 2. Táblázat

200 mg 5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino)fenilecetsavat tartalmazó filmbevonatú tabletták.

Aktív alkotórész	Elméleti mennyiség	Funkció
	[mg]	



Mag		
5-metil-2-(2'-klór-6'- fluoratomanilino)fenil- ecetsav	200	aktív alkotórész
Mikrokristályos cellulóz (PH 101)	51,4	Töltőanyag
Laktóz	46,6	Töltőanyag
Povidone	16	Kötőanyag
Titán-dioxid	8	Színanyag
Kroskarmellóz nátrium	4	Szétesést biztosító anyag
Tisztított víz*	kiegészítésre	A szemcsézéshez
Extragranuláris fázis		
Mikrokristályos cellulóz (PH 102)	52	Töltőanyag
Kroskarmellóz nátrium	12	Szétesést biztosító anyag
Titán-dioxid	8	Színanyag
Magnézium-sztearát	2	Síkosító
A mag tömege	400	
Bevonat		
Opadry fehér (OOF 18296)	7,4676	Színanyag
Opadry sárga (00F12951)	5,3312	Színanyag
Opadry vörös	1,0668	Színanyag



(00F15613)		
Opadry fekete	0,1344	Színanyag
(00F17713)		
Tisztított víz	Kiegészítésre	Bevonó oldószer
Össztömeg	414	

\* a gyártás során eltávolítjuk.

Továbbá, a tableta kiserelések 5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino)benzilalkoholt és/vagy 5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino)benzoesavat tartalmazhatnak körülbelül 0,01-2 tömeg%-ban, előnyösebben körülbelül 0,1 és 1 tömeg%-ban.

#### Klinikai vizsgálatok

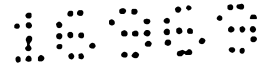
A következő klinikai vizsgálatokat végeztük, felhasználva 5-metil-2-(2'-klór-6'-fluoratomanilino-fenilecetsavat (COX 189) szelektív COX-2 inhibitorként.

A vizsgálati szám/fázis:

COX189 2408 (az I. általános képletű vegyület) - GI végpont (világszerte).

Ez a vizsgálat mint Lumiracoxib TARGET (Therapeutic COX189 Arthritis Research & Gastrointestinal Event Trial) ismeretes és két részből áll: A CCOX189 0117 (vagy COX189 TARGET I) vizsgálata az első részben; a CCOX189 2332 (vagy COX189 TARGET II) vizsgálata a második részben.

Mindkét vizsgálat terve azonos, a különbség csak annyi, hogy a CCOX189 0117 vizsgálatánál a komparátor 500 mg



naproxen, míg a CCOX189A2332 vizsgálatánál 800 mg ibuprofen. Mindkét vizsgálat eredményeit összegyűjtöttük.

Státus:

Cím:

Nemzetközi, több központban végzett, réteges, randomizált, kettős-vak, kettős-ál, párhuzamos csoportok, 52 hetes gastrointesztinális biztonsági vizsgálat annak bemutatására, hogy a COX189 (400 mg od) a komplikált fekélyek kifejlődésének kockázatát csökkenti, összevetve a NSAIDS-szal (naproxen, 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid) osteoarthritisben.

Célterületek:

Elsődleges:

COX189 TARGET I és II:

- 1) A komplikált fekélyek legalább 50 %-os csökkentése (perforációk, elzáródások és vérzések) COX189-vel összevetve a NSAID-okkal (naproxen 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid) azoknál a betegeknél, akik alacsony dózisban aszpirint szednek.
- 2) A komplikált fekélyek legalább 44 %-os csökkentése (perforációk, elzáródások és vérzések) COX189-vel összevetve a NSAID-okkal (naproxen 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid) a teljes beteg populációnál.

Másodlagos:

COX189 TARGET I és II:

- 1 ) A kardiovaszkuláris és vese-biztonság meghatározása, valamint az általános biztonság és tolerálási képesség a COX189-nél,



összevetve a NSAID-okkal (naproxen 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid) a teljes beteg populációnál.

2) A COX189 hatékonyságának megállapítása összevetve a NSAID-okkal (naproxen 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid) a teljes beteg populációnál.

Rövidítések:

PG párhuzamos csoport,

AC aktív komparátor szabályozott,

MC több központban végzett

OP kikerült betegek,

RS randomizált, réteges,

DBDD kettős-vak, kettős-ál.

A vizsgálatokban történő részvétel kritériumai:

- Kor: 50 és e felett (nincs felső korhatár).

Az OA betegeknél:

A betegek elsődleges OA-ba tartoznak, abban az esetben, ha az ízületi szimptómák legalább három hónapja fennállnak: csípő, térd vagy kéz, az ARC kritériumoknak megfelelően, gerinc, cervicális vagy lumbális (megerősítve röntgennel; a radiculáris szimptómák hiányával).

- *H. pylori* státus: pozitív vagy negatív értékelés, szerológiai vizsgálatok a kezelések előtt, a kísérlet befejezéséig a kísérlet végzői a *H. pylori* státust nem ismerik.

- Az elsődleges vagy a másodlagos kardiovaszkuláris megelőzéshez aszpirint bevétel vagy igény (75 mg -100 mg). A belépést



megelőző három hónapon keresztül a betegek állapotának állandónak kell lennie.

- Alapvonalis fájdalom megállapítással (Likert skála) a beteg ízületben (amit cél-izületnek hívunk, ami a legbetegebb ízület, ami a legjobban fáj) ez lehet mérsékelt, súlyos vagy extrém.
- Az OA kezeléséhez NSAIDS terápia szükséges, függetlenül a jelenleg alkalmazott terápiától. A betegeknek általában legalább 12 hónapos kezelésre van szükségük.
- Azok a betegek, akik bármelyik előző COX189 vizsgálatban részt vettek, ebbe a vizsgálatba felvehetők (a betegek csak az egyik típusban vehetnek részt vagy a TARGET I-ben vagy a II-ben).

#### Kizárási kritériumok

A következő betegeket zárhatjuk ki:

- Másodlagos arthritises állapotot követően: szeptikus arthritist, gyulladásos ízületi betegséget, köszvényt követően, visszatérő alköszvény epizódok után, ezen kívül kizáró tényezők a következők is: Paget-féle csontbetegség, ízületi törés, ochronosis, akromegália, hemochromatózis, Wilson-féle betegség, elsődleges osteochondromatosis, öröklődő betegségek (például hipermobilitás), kollagén gén mutációk.
- Ha az állapot AKTÍV, akkor a betegeket ki kell zárunk.
  - Ha a betegek ezen állapotokban szenvedett, akkor a beteget csak akkor kell kizárni, ha a TARGET ízület beteg.
- Más reumás megbetegedés, beleértve, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következőket: szabályozatlan köszvény



(akut köszvénye arthritis legalább 3 hónapon belül), visszatérő ál-köszvény epizódok (chondrocalcinosis az ál-köszvény szimptomái nélkül kivételt jelent), elsődleges fibromialgia (a másodlagos fibromialgia megengedett, ha az nem a target ízületben van, ha a kísérletet végző véleménye a beteg fájdalom felmérésével nem ütközik), szisztémás bőrfarkas, ízületmrev csigolyabántalom, polimiositis vagy dermatomyositis, véredény-rendszeri culitikus szindrómák, szkleroderma, psoriasis arthritis, reaktív arthritis, aktív reumás láz, Sjogren-féle szindróma, kevert kötőszöveti betegség, Behcet-féle szindróma és rheumatoid arthritis.

- Aktív peptikus fekélyes megbetegedés a vizsgálat előtt 30 nappal.
- Megelőzően POB-k léptek fel.
- Aki előzőleg bármilyen gyomorműtéten vett részt (például reszekálás, vagy vagotómia) egyszerű felépítésű fekélyeket kivételével.
- Aki megelőzően gyulladáshos bélbeteg volt (például ulceratív colitis vagy Crohn-féle betegség), vagy felső GI részben malignus elváltozást mutatott. Komplikált diverticulosis. Vérzéses diathesis kórképet mutatott.
- Amennyiben a máj ALT, AST  $> 1,5 \times \text{ULN}$ , a vese szérum kreatinin  $> 1,25 \times \text{ULN}$ , az össz bilirubin  $> 1,2 \times \text{ULN}$ ; vagy véralvadási problémák (azaz hemofília) vagy anémia lépett fel (a hemoglobin kevesebb mint 20 g/l a normális szinthez viszonyítva).



- Aki az elmúlt időszakban proton pumpa inhibitorokat vagy misoprostolt szedett. A betegek a szer kimosódása után a vizsgálatokba felvehetők.
- Sucralfate szedők. A betegek a szer kimosódása után a vizsgálatokba felvehetők. A kimosódási időtartam legalább egy hónap a szűrés megkezdése előtt.
- Akik jelenleg magas dózisban H<sub>2</sub> receptor antagonistákat szednek (H<sub>2</sub>RA) például > 40 mg /nap famotidine vagy közepes dózisban (például > 20 mg, de < 40 mg /nap famotidine). Alacsony dózis (például < 20 mg /nap famotidine vagy ezzel egyenértékű mennyiség) nem jelenthet kizárást, ha az a vizsgálatok megkezdése előtt legalább 4 héttel előbb történt.
- Kardiovaszkuláris kórtörténetű személyek:
  - koronária szívbetegség, EKG-vel bizonyított csendes miokardiális ischaemia.
  - szívszélhúdéses szimptomákkal nyugalomban vagy minimális aktivitással (NYHA osztály III-IV).
  - nem stabilis angina, beleértve:
    - crescendo angina: az angina gyakoriságok emelkedésével
    - angina nyugalomban és minimális erőfeszítéskor, beleértve az angina decubitust (stimulálás nélkül)
    - nokturnális angina (éjszakai angina)
    - angina variáció (Prinzmetal-féle angina).
- Akinél a következő kardiovaszkuláris események felléptek a szűrés előtt hat hónapon belül:
  - miokardiális infarktus vagy sztrók



☐ koszorúér artéria bypass beültetés vagy invazív szív revaszkularizáció

☐ új angina roham

- Akinél ischaemiás cerebrovaszkuláris vagy kardiovaszkuláris betegség lépett fel és nem alacsony ASA dózissal kezelték (75-100 mg/nap) (lásd az állapotok listájának 3b. kiegészítését).

- Szívritmus abnormalitások (atriális fibrilláció, ventrikuláris fibrilláció, atriális gyors szívdobogás, ventrikuláris tachikardia (kimutatható az alapvonalis EKG-n).

- Antikoaguláns gyógyszert szedők (például warfarin, alacsony molekulatömegű heparin) és anti-vérlemezke aggregációs szereket szedők (kivéve az alacsony dózisú aszpirint 75 mg - 100 mg /nap, amit védő jelleggel alkalmaznak).

Együtt alkalmazott gyógyszerek:

- savkötők akkor megengedettek, ha hetenként nem több mint két alkalommal alkalmazzák a kalcium szuplementációra, de a szűrés során a rendszeres szedést fel kell függeszteni.

Országoként azonos savkötőket kell használni.

Dózis/dózistartomány:

COX189: 400 mg od. Komparátor: naproxen 500 mg bid és ibuprofen 800 mg tid.

Teljesítés: a beteget akkor tekintjük megfelelően teljesítőnek, ha a vizsgálatban a tervezett napi dózisok 75 %-át beveszi. Ez azt is jelenti, hogy a gyógyszer vizsgálatból a beteg a protokollnak megfelelően kikerülhet maximálisan a szedési idő 25 %-áig.



Interaktív hang-válasz rendszert (IVRS) kell használni mindegyik országban. Ingyenes vonalakon a legtöbb nyelven alkalmazható, segédhívó vonallal támogatott (néhány nyelven). Mindkettő rendelkezésre áll 24 óráig a hét minden napján.

Kezelési időtartam, nyomonkövetési időszak:

1 hét szűrés + 52 hét kezelés + 4 hét követési időtartam.

A vizsgálatokat (COX189 TARGET I és II) akkor állítjuk meg, ha 156 elvárt eseményt megerősítettünk, vagy amikor az összes betegnél kombinált vizsgálatokkal kiegészítetten már 52 hétig végeztük a kezelést.

Az összes kihagyott betegnél követéses vizsgálatot végzünk.

- Az összes beteggel felvesszük a kapcsolatot (például telefonon) 4 héttel a feltételezett súlyos gasztrointesztinális események és a feltételezett kiválasztott kardiovaszkuláris események megszűnése után (miokardiális infarktus sztrók és kardiovaszkuláris halál).

Felépülési időszak: 39 hét

Összes beteg #	Szűrt beteg #	Randomizált #	Adott kezelésben #	Adott központban #
TARGET I & II	22,408	18,672	9,336 COX189/9,3 36 NSAID (naproxen 3,168 és	



			ibuprofen	
			3,168)	
TARGET	I 11,204	9,336	4,668	16
	vagy			
	TARGET II			
Kulcs	Protokoll	FPFV	LPLV	Riport 2004.
dátumok	2001. július	2001. nov.	2003. dec.	május
	13.	24.		

#### Hatékonyság:

Az összes vizitkor, kivéve az 1. és a 3. látogatást.

- A betegek (az utolsó héten) és a vizsgálatot végzők értékelése, felhasználva a Likert skálát: nagyon jó, jó, kielégítő, rossz, és nagyon rossz.
- A betegek fájdalom érzete (az elmúlt 24 órában), felhasználva a Likert skálát: nincs, enyhe, mérsékelt, erős, extrém

#### Biztonság:

(endoszkópiát nem irányoztunk elő).

#### Értékelés:

- A felső GI komplikált fekélyeit klinikai szimptomák alapján mutattuk ki vagy találtuk meg (nem előre tervezett endoszkópiával).
- Miokardiális infarktusz, sztrók és kardiovaszkuláris halál.
- A feltételezett komplikált fekélyes esetek és a kiválasztott kardiovaszkuláris események (miokardiális infarktusz, sztrók és kardiovaszkuláris halál) klinikai dokumentációinak központi vakon végzett áttekintése, így az előre meghatározott szempontok



szerinti kategóriák kialakítása. Ezt azt áttekintést a független GI Biztonsági Bizottság végzi, amely 2 gasztroenterológusból és 1 epidemiológusból áll, valamint a Kardiovaszkuláris és Cerebrovaszkuláris Biztonsági Bizottság hajtja végre, amely 3 kardiológusból és 2 neurológusból áll. Ezek a bizottságok meghatározzák az értékelési eljárást, és az összes feltételezett esetben a Lumiracoxib TARGET vizsgálat alapján elvégzik az értékelést.

- Vitalitási jelek, testtömeg, EKG a vizsgálatok kezdetén és végén. Az összes EKG-t a központi leolvasóban tekintik át.

- A szérum-kémiai, hematológiai vizsgálatokat a résztvevő összes ország központi laboratóriumában az összes vizit alkalmával elvégzik, kivéve a 2. és 6. alkalmat.

- A beteg hozzájárulásával farmakogenetikai vizsgálatok.

PK Nincs

PD Nincs

A vizsgálatok listája:

A kísérő gyógyszeres kezelés előtt, a károsító eseményeket és a súlyosan károsító eseményeket standard formában összegyűjtjük.

A vizitek beosztása:

1. vizit: szűrés

2. vizit: alapvonali értékek felvétele (randomizális)

3. vizit: 4 hét után (plusz vagy mínusz 4 nap)

4. vizit: 13 hét után (plusz vagy mínusz 2 hét)

5. vizit: 20 hét után (plusz vagy mínusz 2 hét)

6. vizit: 26 hét után (plusz vagy mínusz 2 hét)

7. vizit: 39 hét után (plusz vagy mínusz 2 hét)

8. vizit: 52 hét után (plusz vagy mínusz 2 hét) vagy korábbi abbahagyás

Követéses vizsgálatok:

Az összes beteggel felvesszük a kapcsolatot (például telefonon) 4 héttel a feltételezett súlyos gasztrointesztinális események és a feltételezett kiválasztott kardiovaszkuláris események megszűnése után (miokardiális infarktus sztrók és kardiovaszkuláris halál).

A betegek számáról:

A randomizációt korcsoportonként végezhetjük (<65, 65-74, >74) és az alacsony dózisú aspirin használat alapján az IVRS rendszerrel (4524 ASA használó (körülbelül 24 %) és 14148 nem ASA használó (körülbelül 76 %)).

Statisztikai módszerek:

A vizsgálatokat úgy terveztük meg, hogy az idő-esemény görbén szignifikáns különbséget mutasson a felső gasztrointesztinális rendszer komplikált fekélyeinél, összevetve NSAID kezeltekkel (naproxen és ibuprofen). Az idő-esemény görbék exponenciális maximum valószínűségi tesztjében az elsődleges végpont szignifikancia szintje 0,025. A Cox-féle arányos kockázati modellt használtuk fel a két kezelési csoport relatív kockázati szintjének összehasonlításához. E modell kovariánsai a kezelési csoport jelzői, és a kor szerinti megoszlás és a POB-k előzetes fellépésének jelzői.



A minta méretének kialakítása a következők feltevések alapján történt:

- A maximális egyedi követési idő (kezelési időtartam) egy év.
- A kísérlet két részében a kiesési arány elvárhatóan egyenlő. A teljes kiesési arányt évenként 0,511-nek feltételeztük (= a 60 %-os valószínűsége annak, hogy a beteg egy év után a kísérletben részt vesz, ha esemény nem következik be). Más végrehajtott vizsgálatok magasabb kiesési arányt mutattak az egyedi kezelések megkezdése után, mint a kísérletek végzése során. Ezért elvárható, hogy a felvett betegek 13 %-a az első hónapban kiesik, 6 %-a a második hónapban, 6 %-a a harmadik hónapban, 3 %-a a 4-6. hónapban és 1 %-a az utolsó 6 hónapban.
- A POB-k abban a betegcsoportban, melyek nem kaptak alacsony dózisú aszpirint, de NSAID-okat kaptak, a teljes előfordulási arány 1,30 %-nak várható mind az RA, mind az OA betegeknél (= kockázati arány 0,013 % /év).
- A POB-k abban a betegcsoportban, melyek alacsony dózisú aszpirint és NSAID-okat kaptak, a teljes előfordulási arány 2,50 %-nak várható mind az RA, mind az OA betegeknél (= kockázati arány 0,025 % /év).
- A komplikált fekélyek előfordulásában az 50 %-os csökkenés kimutatásához az elsődleges analízisek erő tényezője 90 %, (kockázati arány 0,50 a COX189-nél szemben a NSAID-okkal) a COX189 TARGET populációt betegeinél, akik nem kaptak alacsony dózisú aszpirin kezelést.



Az erő tényező 95 % a 44 %-os komplikált fekély előfordulás kimutatásához (kockázati arány 0,44 a COX189-nél szemben a NSAID-okkal) a teljes COX189 TARGET populációban.

Alkalmazva az általánosított Lachin és Foulkes módszert, ahol a minta nagysága 18672 beteg (mindkét kísérleti ágban 9336 személy) 156 súlyos GI esetet kell megfigyelni, (56 a COX189 kezelési csoportban és 100 a NSAID csoportban) az összes COX189 TARGET populációban.

A központok száma:

Több mint 400 minden al-vizsgálatnál (COX189 0117 & CCOX189A2332)

Target CSO-k:

Világszerte: Amerika/ Europa/Ázsia



## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerészeti összetétel emlősök COX-2 gátlásra érzékeny állapotainak kezeléséhez, mely kombinációban a COX-2 inhibitor és alacsony dózisú aszpirin hatásos mennyiségének szimultán, egymás utáni és külön-külön használatát foglalja magában.

2. Gyógyszergyártáshoz COX-2 inhibitor használata alacsony dózisú aszpirinnel kombinációban COX-2 gátlásra érzékeny emlősök kezeléséhez.

3. Eljárás COX-2 gátlásra érzékeny állapotokban szenvedő betegek kezelésére, azzal jellemezve, hogy felöleli a COX-2 inhibitor aktív mennyiségének és az aszpirin alacsony dózisának kombinált beadását.

4. Alacsony dózisú aszpirin használata a következő állapotok kezelésében: akut koszorúér ischaemiás szindróma, trombozisz, tromboembolia, trombotikus elzáródás és ismételt elzáródás, átmeneti ischaemiás roham és első vagy azt követő trombotikus sztrók, ahol az ilyen állapotban lévő betegekbe az alacsony dózisú aszpirint a COX-2 inhibitor hatásos mennyiségével kombinációban adjuk be.

5. Az 1. igénypont szerinti összetétel, melyben az aszpirin napi dózisa körülbelül 70-10 mg-ig terjed, vagy kevesebb (például legalább körülbelül 5 mg).

6. Az 1. igénypont szerinti összetétel, melyben a COX-2 inhibitor vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy bármely



hidrátját a következők közül választjuk ki: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib (Celebrex), valdecoxib, parecoxib, Vioxx, vagy 5-alkil-2-amilaminofenilecetsav-származék COX-2 inhibitor, például COX189.

7. A 6. igénypont szerinti összetétel, melyben a COX-2 inhibitor a (I) általános képletű vegyület,

ahol R jelentése metilcsoport vagy etilcsoport;

R<sub>1</sub> jelentése klóratom vagy fluoratom;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, fluoratom, klóratom, metilcsoport, etilcsoport, metoxics csoport, etoxics csoport vagy hidroxics csoport;

R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom vagy fluoratom; és

R<sub>5</sub> jelentése klóratom, fluoratom, trifluor-metil- vagy metilcsoport;

ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói; és ezek gyógyszerészetileg elfogadható prodrug észterei.

8. Gyógyszerészeti összetétel emlősök COX-2 gátlásra érzékeny állapotainak kezeléséhez, mely kombinációban a (I) általános képletű vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának, vagy a fentiekben meghatározott prodrugjának hatásos mennyiségének és alacsony dózisú aszpirin hatásos mennyiségének szimultán, egymás utáni és külön-külön használatát foglalja magában.

9. A (I) általános képletű vegyület, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy prodrugjának, használata gyógyszer



előállításához, kombinációban az aszpirin hatásos mennyiségével, emlősök COX-2 gátlásra érzékeny állapotainak kezelésére.

10. Eljárás betegek COX-2 gátlásra érzékeny állapotainak kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegekbe a (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának vagy prodrugjának hatásos mennyiségét adjuk be hatásos mennyiségű aszpirinnel kombinációban.

11. A 8. igénypont szerinti összetétel, melyben az aszpirin napi dózisa körülbelül 10-400 mg, előnyösebben körülbelül 75-325 mg.

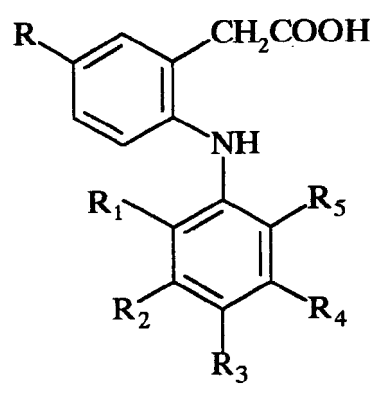
A meghatalmazott

**Szentpéteri Zsolt**  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

10. oldal rajzokkal

2007. 10.06. 7R

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)