



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 319827

A 61 K 31/505, A 61 P 3/06

(13) B1

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013810	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.02.01 PCT/GB00/00285
(22)	Inng.dag	2001.08.03	(85)	Videreføringsdag	2001.08.03
(24)	Løpedag	2000.02.01	(30)	Prioritet	1999.02.06, GB, 9902590 1999.09.08, GB, 9921062
(41)	Alm.tilgj	2001.10.03			
(45)	Meddelt	2005.09.19			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB Global Intellectual Property, 15185 SÖDERTÄLJE, SE Ali Raza, c/o AstraZeneca UK Ltd, Alderley Park, Mereside, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, England, GB			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av kolesterolsenkende middel og fremgangsmåte for fremstilling derav, samt farmasøytisk sammensetning			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 521 471 A			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet anvendelse av spesielle orale doseringsformer eller doseringsområder av forbindelsen (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroksohept-6-en syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for å endre de fordelaktige lipidnivåene eller lipidforholdene i en human pasient som trenger det, samt farmasøytiske sammensetninger av nevnte forbindelse eller salter tilpasset for oral administrering som omfatter slike doseringer, og fremgangsmåter for fremstilling derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av et kolesterol-reduserende middel for fremstilling av en oral doseringsform. (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metyl-sylfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroksyhept-6-en syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav anvendes og blir referert til som "midlet" og illustrert (som kalsiumsalt) i formel (1) nedenfor. Oppfinnelsen vedrører videre fremgangsmåter for fremstilling derav, samt farmasøytisk sammensetning.

Midlet er beskrevet i europeisk patentsøknad, publikasjon nr. 0521471, og i Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 som en inhibitor av 3-hydroksy-3-metylglutaryl CoA reduktase (HMG-CoA reduktase) som er et vesentlig rate-begrensende enzym i kolesterol biosyntesen. Midlet er beskrevet å være nyttig for behandling av hyperkolesterolemi, hyperlipoproteinemi og aterosklerose. HMG-CoA reduktase inhibitorer er den mest anvendte foreskrevne medisineren for behandling av hyperkolesterolemi. Et antall HMG-CoA reduktaseinhibitorer blir markedsført, dvs. lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin og cerivastatin og blir kollektivt referert til som "statiner".

Til tross for fordelene ved statin terapi kan mindre enn optimale resultater bli oppnådd i pasienter grunnet effektivitetsnivået og tryggheten oppnådd ved de anbefalte doseringene av markedsførte statiner. Det er følgende viktig å finne doseringer av alternative statiner som på en fordelaktig måte endrer lipidnivåer til en betydelig høyere grad enn liknende doseringer av for tiden anvendte statiner og som har en liknende eller forbedret trygghetsprofil.

Det er nå overraskende blitt oppdaget at når de blir dosert oralt til pasienter med hyperkolesterolemi ved spesielle doseringer eller i et spesielt doseringsområde reduserer midlet total kolesterol (TC) og lav-tetthets lipoproteinkolesterol (LDL-C) i en uventet grad og uten noen betydelige negative bivirkninger. Når dosert ved samme doseringsområder eller i samme doseringsområde modifiserer midlet også andre lipoproteinnivåer (så som å øke høy tetthet lipid kolesterol (HDL-C) nivåene, reduserer triglycerid (TG) nivåene og reduserer apolipoprotein B-100 (Apo-B) nivåene) i en uventet og fordelaktig

grad uten noen betydelige negative bivirkninger. Forhøyning av alanin aminotransferase (ALT) leverenzymnivåer er rapportert for andre HMG-CoA reduktase inhibitorer. Det har nå overraskende blitt oppdaget at når midlet blir dosert ved doseringer eller i doseringsområder diskutert heri blir kliniske
5 signifikante økninger i disse nivåene sjeldnere observert.

Et aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter følgende anvendelse av forbindelsen (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl-(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroksyhept-6-en syre, eller
10 et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 80 mg av forbindelsen for anvendelse i redusering av LDL-C nivåer med 40% eller mer, og/eller redusering av totale kolesterolnivåer med 30% eller mer, og/eller redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer, og/eller redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 30% eller mer, og/eller
15 økning av HLD-C nivåer med 5% eller mer i en human pasient som trenger det.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter videre anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for
20 anvendelse i redusering av LDL-C nivåer med 40% eller mer, og/eller redusering av totale kolesterolnivåer med 30% eller mer, og/eller redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer, og/eller redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 30% eller mer, og/eller økning av HDL-C nivåer med 5% eller mer i en human pasient som trenger det.

25

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av LDL-C nivåer med 45% eller mer, i en human
30 pasient som trenger det.

Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for

anvendelse ved redusering av totale kolesterolnivåer med 35% eller mer i en human pasient som trenger det.

5 Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer i en human pasient som trenger det.

10 Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 35% eller mer i en human pasient som trenger det.

15 Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved økning av HLD-C nivåer med 8% eller mer i en human pasient som trenger det.

20 Et foretrukket trekk ved foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 hvor den orale doseringsformen administreres med en enkelt dose en gang daglig.

25 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre farmasøytisk sammensetning tilpasset for oral administrering, kjennetegnet ved at den omfatter 5 til 80 mg (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroksy-hept-6-en syre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt
30 derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

Når et doseringsområde på 5 til 80 mg per dag, 10 til 80 mg per dag, 20 til 80 mg per dag eller 40 til 80 mg per dag blir referert til heri innbefatter andre spesielle doseringsområder (etter behov) 10 til 80 mg per dag, 10 til 60 mg per dag, 10 til 40 mg per dag, 5 til 40 mg per dag, 5 til 20 mg per dag, 10 til 20 mg per dag, 20 til 60 mg per dag, 20 til 40 mg per dag og 40 til 60 mg per dag.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre fremgangsmåte for farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, 10 eller 11, kjennetegnet ved at den omfatter sammenblanding av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

Spesielle farmasøytiske sammensetninger omfatter for eksempel 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg av midlet sammen med en farmasøytisk akseptabel eksipient eller fortynningsmiddel. De farmasøytiske sammensetningene vil være i form av en konvensjonell doseringsenhetsform, for eksempel, tabletter eller kapsler. Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan bli oppnådd ved konvensjonelle prosedyrer ved anvendelse av konvensjonelle farmasøytiske eksipienter, velkjent innenfor fagområdet. Det er foretrukket at midlet blir administrert som en enkeltdose en gang daglig.

Det er foretrukket at midlet er bis-[(E)-7-[4.-(4)-fluorfenyl]-6-isopropyl-2-[metyl-(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]](3R,5S)-3,5-dihydrokseyhept-6-en syre] kalsiumsalt. Når det heri refereres til en dose på (eller en farmasøytisk sammen-setning som omfatter) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg av midlet innbe-fatter dette en dose (eller farmasøytisk sammensetning omfattende) 5,2 mg, 10,4 mg, 20,8 mg, 41,6 mg og 83,2 mg av kalsiumsaltet med formel 1. Slike doser (eller sammensetninger) er beregnet å tilveiebringe det tilsvarende av 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg av fri syreform når dosert.

30

Farmasøytiske sammensetninger

Følgende eksempel illustrerer farmasøytiske doseringsformer som er egnede for anvendelse i oppfinnelsen som definert heri:

- | | | |
|---|-----------------------------|------|
| | Kapsel | mg |
| | Middel | 5,0 |
| | Laktose | 42.5 |
| | Maisstivelse | 20,0 |
| 5 | Mikrokrystallinsk cellulose | 32,0 |
| | pregelatinisert stivelse | 3,3 |
| | Syntetisk hydrotalsitt | 1,1 |
| | Magnesium stearat | 1,1 |
- 10 Kapsler inneholdende 1, 2, 5 eller 10 mg middel kan bli oppnådd likeledes ved anvendelse av mer eller mindre laktose etter behov for å opprettholde en total fyllvekt på 105 mg.

- Foretrukne formuleringer er de hvor midlet er bis[(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihidroksyhept-6-en syre] kalsiumsalt.

- For å illustrere oppfinnelsen blir en randomisert, doserespons parallell-gruppestudie med bis[(E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihidroksyhept-6-en syre] kalsiumsalt (nedenfor referert til som ZD4522) og atorvastatin (ATORV) i individer med primær hyper-kolesterolemi utført.

Primære hensikter

- 25 De primære hensiktene til dette forsøket var å vurdere dose-responsforholdet mellom dosen til ZD4522 og prosentandel reduksjon av LDL-C fra grunnlinje verdien med hensyn på placebo.

Sekundære hensikter

- 30 Sekundære hensikter i dette forsøket innbefatter:
- å vurdere effekten av 10 og 80 mg doser av atorvastatin på LDL-C nivåer; og
 - vurdere effekter av ZD4522 og atorvastatin på HDL-C, TG, TC, apolipoprotein, A-1, apolipoprotein Lp(a), apolipoprotein B-100 nivåer og LDL-C nivåer og LDL-C (ved indirekte metode); for å vurdere farmakokinetikken til orale doser av 1,

2,5, 5, 10, 20 og 40 mg ZD4522 (kapselformuleringer) over en 6 uker lang behandlings-periode; og å vurdere tolererbarheten og tryggheten til ZD4522 sammenliknet med placebo.

5 Forsøkskonstruksjon

Etter en 6 uker lang diett tilvenning ble individene randomisert til enten atorvastatin doser (10 eller 80 mg), tilført åpenmerket, eller til placebo eller 1 av 6 ZD4522 doser (tilført blindt). Analyser av den blinde delen av forsøket vedrørte den primære hensikten. Åpne atorvastatin grupper ble inkludert for å oppnå ytterligere data når det gjelder begynnelsesdoser og høye doser av et bevist kolesterol-reduserende middel i denne pasientpopulasjonen.

Forsøksplan

Totalt 10 besøk ble gjort til hver klinikk. Tre av disse foregikk i løpet av placebo kontrollert diett innkjøringsperioden (ukene -6, -2 og -1), fem i løpet av behandlingsfasen (uke 0 = randomisert visitt, ukene +1, +2, +4 og +6) og to oppfølgingsvisitter (ukene +8 og +10).

Antall individer

Det primære sluttpunktet som prøvestørrelsen er basert på er prosentandel reduksjon fra grunnlinjen i LDL-C (LDL kolesterol) verdier. En prøvestørrelse på 9 i hver gruppe vil ha 90% styrke for å detektere i en forskjell på 25% mellom to grupper ved å anta at vanlig standardavvik er 15% ved anvendelse av en 2 gruppe t-test med en 0,05 to-sidet signifikans nivå. Dette er blitt øket til 12 individer per gruppe for å justere for multiple sammenlikninger av grupper mot placebo mens det bevares en styrke på minst 90% (basert på simuleringer). Denne prøve-størrelsen førte også til et estimat på dose-responskurven for prosentandel reduksjon i LDL-C med en vidde på sikkerhetsbåndet som er mindre enn 10% for det meste av doseringsområdet.

30

Innlemmingskriterier

For innlemming i diett oppkjøringsperioden måtte individene oppfylle alle av følgende kriterier:

(1) fastende LDL kolesterol ($>4,14$, men $<6,21$ mmol/l;

- (2) fastende nivåer av triglycider (<3,39 mmol/l);
- (3) hankjønn, alder 18 til 70 år. Hunkjønn alder 50 til 70 år.
- (4) Fravær av menstruasjon mer enn to år og follikel stimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og østradiol innenfor post-menopausale
5 området (ved anvendelse av lokale laboratorieområder);
- (5) kroppsmasseindeks $\leq 30 \text{ kg/m}^2$.

For innlemming av randomisert behandlingsfase av forsøket måtte individene oppfylle alle følgende kriterier:

- 10 (6) fastende LDL kolesterol $>4,14 \text{ mmol/l}$, men $< 5,69 \text{ mmol/l}$ fra målinger tatt i ukene -2 og -1 før randomisering, med lavere verdi innenfor 15% av den høyere verdien;
- (7) fastende TG $< 3,39 \text{ mmol/l}$ i ukene -6, -2 og -1, før randomisering;
- (8) en matregistrering bestemmelsesskåring (FRR) ≤ 15 i ukene -2 og -1, før
15 randomisering, for å demonstrere egnethet med American Heart Association Step -1 diet.

Eksklusjonskriterier

Hvilke som helst av følgende ble ansett som et kriterium for eksklusjon fra
20 forsøket:

- (1) individer som anvender kolesterol reduserende medikamenter (denne
terapien må ha blitt avsluttet minst 4 uker før begynnelsen av diett
innkjøringsperioden. Individer som inntar probucol bør ha avsluttet dette 12
månedet før innlemming i studien).
- 25 (2) Bakgrunn med alvorlige eller hypersensitivitetsreaksjoner overfor andre HMG-CoA reduktase inhibitorer
- (3) Individer med aktiv arteriell sykdom så som ustabil angina, myokardial
infarkt, forbigående ischemisk angrep (TIA), cerebro vaskulær ulykke (CVA)
eller koronar arterie bypass podning (CABG) i løpet av 6 måneder eller
30 angioplasti i løpet av 3 måneder før innlemming i studien.
- (4) Bakgrunn med malignhet med unntakelse av individer som eneste
maglighet har vært basal eller skjellcelle karsinom. Kvinnelige individer

med en bakgrunn omfattende cervikal dysplasi hvis ikke tre påfølgende normale cervix utstryk er blitt registrert før innlemming.

(5) Ukontrollert hypertensjon (diastolisk blodtrykk ≥ 95 mm Hg). Individuer som har inntatt tiazid diuretika og beta blokkerende midler vil ikke bli ekskludert forutsatt at de blir opprettholdt ved en stabil dose fra 3 måneder før begynnende studie og i løpet av studien.

(6) Diabetes mellitus og/eller annen metabolsk endokrin sykdom kjent for å være assosiert med endringer i plasma lipid nivåer (ukontrollert hypertyroidisme definert som TSH $> 1,5$ ganger ULN i uke -6, individer med nefrotisk syndrom).

(7) Kjent homozygot familiær hyperkolesterolemi eller kjent type III hyperlipoproteinemi (familiær dysbetalipoproteinemi).

(8) Anvendelse av samtidige medisineringer angitt som følger:

Ikke tillatt medisinerings

Medikamentklasse	generisk navn
antibiotika/antisopp midler	erytromycin base erytromycin etyl suksinat, acetyl sulfisoxazole rifampicin fluconazole ketaconazole itraconazole
anti-epileptiske midler/anti depressive midler	phenytoin phenobarbitone fluoxetine carbamazepine
akne behandling	isotretinoin
antisår medikamenter	cimetidine cisapride
systemiske steroider	triamcinolone acetonide triamcinolone diacetat betametason

	natriumfosfat betametason acetat hydrokortison hydrokortison acetat hydrokortison natriumfosfat hydrokortison natriumsuksinat kortison acetat deksametason deksametason acetat deksametason natrium
anti arrhytmi midler	digoxin
antikoaguleringsmidler	warfarin
antihistaminer	astemizole terfenadine
systemiske steroider systemiske steroider fortettelse	fosfat prednisolone metylenprednisolone metylprenisolon acetat metylprednisolon natrium prednisolone tebutate prednisolone natriumfosfat metyltestosteron fluoxymesterone en hvilken som helst hormonerstatningsterapi (HRT)
orale hypoglycemi midler	tolbutamide
lipidreguleringsmidler	niacin/nikotinsyre probucol psyllium fremstillinger clofibrate cholestyramin colestipol hydroklorid gemfibrozil lovastatin

	pravastatin natrium simvastatin fluvastatin
immun suppresserende midler	lymfocyt immun globulin Rho(D) immun globulin azatiophan natrium muromonab-CD3 syklosporin

(9) Bakgrunn med alkohol og/eller medikament misbruk.

(10) Individer med aktiv leversykdom eller hepatisk feilfunksjon som definert ved

5 forhøyning i lever enzymene (ALT, AST, γ GT, ALP) eller bilirubin $\geq 1,5$ ganger ULN på en hvilke som helst tid før radomisering ved besøk 4.

(11) Individer med serum kreatinin $> 180 \mu\text{mol/l}$ før randomisering.

(12) Deltakelse i en annen studie mindre en tre måneder før innlemming i diettinnkjøringsperioden.

10 (13) Serum CK > 3 ganger ULN i ukene -6 og -1 (besøk 1 og 3).

(14) Kliniske signifikante oftalmiske abnormiteter, enkle refraktive feil vil bli tillatt.

(15) Individer som har mottatt randomisert medisinerer kan ikke bli tilbakeført i

15 denne studien.

(16) Individer med alvorlige eller ustabile medisinske eller fysiologiske tilstander

 som i henhold til forskeren vil ødelegge tryggheten for pasienten eller vellykket deltakelse i studien.

20 (17) Individer som har godtatt hormon erstatningsterapi (HRT).

(18) Individer som har mottatt digoksin og/eller koumarin anti koaguleringsmidler.

Forsøksmetoder

Oppsummering

Individene måtte innta studiemedikamentet en gang per dag og ikke mindre enn tre timer etter aftensmåltidet. Ved besøkene 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 og 10 rapporterte forsøksindividene til klinikken etter fasting i 12 timer (vann tillatt) og blod ble tappet for å bestemme fastende lipider. Individene fremla en urinprøve, og blodprøver for hematologi og klinisk biokjemi vurdering. Når lipid og kliniske biokjemimålinger falt ved samme besøk ble bare en prøve tatt. Ved besøkene 4, 6, 7 og 8 ble farmako-inetikkprøver samlet. Vekt, blodtrykk og hjerterate ble målt og registrert ved alle besøk. Ved besøkene 1 og 10 ble en ECG utført.

Anvendt analytisk laboratorie er sertifisert for standardisering av lipidanalyser som spesifisert av standardiseringsprogrammet til Centres for Disease Control and Prevention and the National Heart, Lung and Blood Institute.

15

Analyse

(a) Lipid

Konsentrasjoner av følgende lipider ble bestemt LDL-C, HDL-C, TG, TC, apo A-I, apo A-II, Lp(a), apo B, LDL-C (ved Friedwald likning og β -kvantifiseringsmetode).

20

(b) Biokjemi

Konsentrasjoner av følgende ble bestemt AST, ALT, CK¹, γ GT, ALP og total bilirubin, natrium, kalium, kalsium, klorid, fosfat, bikarbonat kreatinin, fastende blodglukose og serum tyroksin (T₄) og tyroidstimulerende hormon (TSH).

25

Hvis ikke kirurgisk steriliserte kvinner hadde post menopausal status bekreftet ved måling av FSH, LH og østradiol ved besøk 1.

30

Hematologi

Telling av fullblod ble utført og inkluderte følgende; erytocytt telling, hemoglobin, hematokritt, leukocytt celledelling, blodplater, rød celle distribusjons vidde,

prosentandel differensial leukocyt telling (inkludert prosentandel store ufargede celler), gjennomsnittlig korpuskulært volum, gjennomsnittlig korpuskulært hemoglobin, gjennomsnittlig korpuskulær haemoglobin konsentrasjon. En koagulerings screening ble utført kun ved besøkene 1 og 10.

5

Urinanalyse

På besøkene 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 og 10 ble urinalyser utført på 10 ml midt-strøm urinprøver og testet klinisk for følgende ved anvendelse av

10 labstiks/dipstiks: pH, glukose, blod, ketones, proteiner og bilirubin.

Resultater**1 Studie styrke gjennomsnittlig % reduksjon av LDL-C i uke 6 (Friedewald metode)**

	Placebo	8
5	ZD4522 1 mg	36
	ZD4522 2,5 mg	43
	ZD4522 5 mg	45
	ZD4522 10 mg	52
	ZD4522 20 mg	59
10	ZD4522 40 mg	63
	Atorvastatin 10 mg	44
	Atorvastatin 80 mg	59

15 2 Studie styrke Lipid parameter (gjennomsnittlig % forandring fra grunnlinje i uke 6)

		TC	TG	HDL-C	Apo-B
	Placebo	-5,3	-1,7	+2,8	-2,8
	ZD4522 1mg	-25,3	-16,9	+8,8	-28,8
20	ZD4522 2,5 mg	-30,8	-12,3	+8,8	-34,6
	ZD4522 5mg	-32,9	-34,8	+13,2	-37,6
	ZD4522 10mg	-36,7	-12,0	+13,7	-42,3
	ZD4522 20 mg	-41,9	-26,2	+9,2	-48,9
	ZD4522 40 mg	-46,2	-25,5	+9,4	-54,6
25	Atorvastatin 10 mg	-32,0	-13,6	+6,8	-36,4
	Atorvastatin 80 mg	-46,1	-30,7	-3,2	-50,2

Anmerkning: i 2 indikerer en positiv verdi en gjennomsnittlig prosent økning av lipid parameter nivå og en negativ verdi indikerer en gjennomsnittlig prosent

30 reduksjon av lipid parameter nivå.

3 studie styrke**Lipid forhold (gjennomsnittlig verdi i uke 6)**

	ikke HDL-C/HDL-C	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
C			
Placebo	4,3	5,3	3,8
5 ZD4522 1mg	2,5	3,5	2,2
ZD4522 2,5 mg	2,5	3,5	2,1
ZD4522 5mg	2,2	3,2	1,9
ZD4522 10mg	2,2	3,2	1,8
ZD4522 20 mg	1,8	2,8	1,4
10 ZD4522 40 mg	1,5	2,5	1,3
Atorvstatin 10 mg	2,5	3,5	2,1
Atorvstatin 80 mg	2,1	3,1	1,7

4. Effekter i hver studie styrke ("arm") på prosent andel forandring av total kolesterol fra grunnlinjen er gitt i fig. 1. Doseringen begynte ved grunnlinjen etter en innledende diett utført i periode på seks uker, ifølge klinisk protokoll ovenfor. Doseringen stoppet seks uker etter grunnlinjen.

5. Effekter i hver studie styrke på prosent andel LDL kolesterol (Friedewald likningsberegning) prosent andel forandring fra grunnlinje er gitt i fig. 2. Doseringen begynte ved grunnlinje etter en innledende diett utført i en periode på seks uker ifølge den kliniske protokollen ovenfor. Doseringen stoppet seks uker etter grunnlinjen.

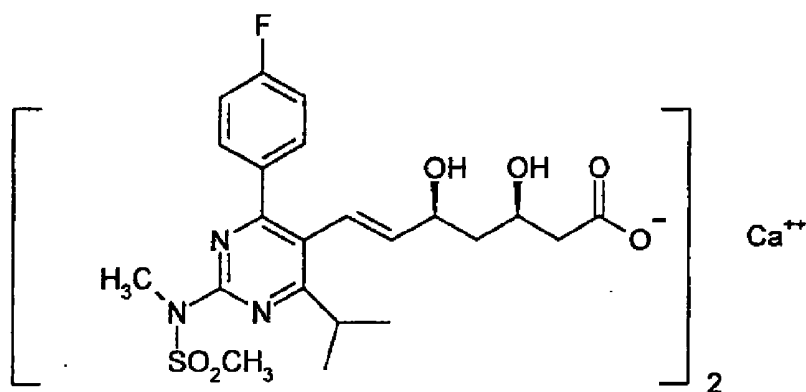
6. Effekter på hver studie arm på HDL kolesterol prosentandel forandring fra grunnlinjen er gitt i fig. 3. Doseringen begynte i grunnlinjen etter en innledende diett utført i en periode på seks uker, ifølge den kliniske protokollen ovenfor. Doseringen stoppet seks uker etter grunnlinjen.

7. Effekter av hver studie styrke på Apolipoprotein B-100 prosentandel forandring fra grunnlinjen er gitt i fig.4. Doseringen begynte ved grunnlinjen etter en innledende diett utført i en periode på seks uker, som den kliniske protokollen ovenfor.

Doseringen stoppet seks uker etter grunnlinjen.

8. Effekter på hver studiearm på triglycerid prosentandel forandring fra grunnlinjen er angitt i fig. 5. Doseringen begynte i grunnlinjen etter en innledende diett runde i en periode på seks uker ifølge klinisk protokoll ovenfor. Doseringen stoppet seks uker etter grunnlinjen.

Det er å bemerke at alternativet eller ytterligere forsøk med kortere eller lengre varighet kan bli utført med midlet for å demonstrere foreliggende oppfinnelse så som annen randomisert dobbelt blind, eventuelt placebo kontrollert, forsøk med valgte doser av midlet og valgte doser av kommersielt tilgjengelige stammer (for eksempel atorvastatin, pravastatin, simvastatin) som sammenlignende emner i individer med hyperkolesterolemi med eller uten en bakgrunn med CHD eller PVD eller med risikofaktorer derav som måler forandringer i LDL-C og andre lipid eller lipoproteinfraksjoner og trygghet til midlet med hensyn på for eksempel serum transaminase nivåer.



Patentkrav

5

1. Anvendelse av forbindelsen (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl-(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroksyhept-6-en syre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 80 mg av forbindelsen for anvendelse i redusering av LDL-C nivåer med 40% eller mer, og/eller redusering av totale kolesterolnivåer med 30% eller mer, og/eller redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer, og/eller redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 30% eller mer, og/eller økning av HLD-C nivåer med 5% eller mer i en human pasient som trenger det.

15

2. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse i redusering av LDL-C nivåer med 40% eller mer, og/eller redusering av totale kolesterolnivåer med 30% eller mer, og/eller redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer, og/eller redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 30% eller mer, og/eller økning av HDL-C nivåer med 5% eller mer i en human pasient som trenger det.

20

3. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av LDL-C nivåer med 45% eller mer, i en human pasient som trenger det.

25

4. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av totale kolesterolnivåer med 35% eller mer i en human pasient som trenger det.

30

5. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved redusering av triglyceridnivåer med 10% eller mer
5 i en human pasient som trenger det.

6. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av
10 forbindelsen for anvendelse ved redusering av apolipoprotein B-100 nivåer med 35% eller mer i en human pasient som trenger det.

7. Anvendelse av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
15 ifølge krav 2 for fremstilling av en oral doseringsform omfattende 5 til 10 mg av forbindelsen for anvendelse ved økning av HLD-C nivåer med 8% eller mer i en human pasient som trenger det.

- 20 8. Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 hvor den orale doseringsformen administreres med en enkelt dose en gang daglig.

9. Farmasøytisk sammensetning tilpasset for oral administrering,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter 5 til 80 mg (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydrokseyhept-6-en syre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

- 30 10. Farmasøytisk sammensetning tilpasset for oral administrering ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter 5 til 10 mg (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroksey-

hept-6-en syre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9 eller 10,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter 5,2 til 10,4 mg kalsiumsalt av (E)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydrokseyhept-6-en syre, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.
- 10 12. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, 10 eller 11, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter sammenblanding av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

Fig. 1.

Totalt kolesterol!

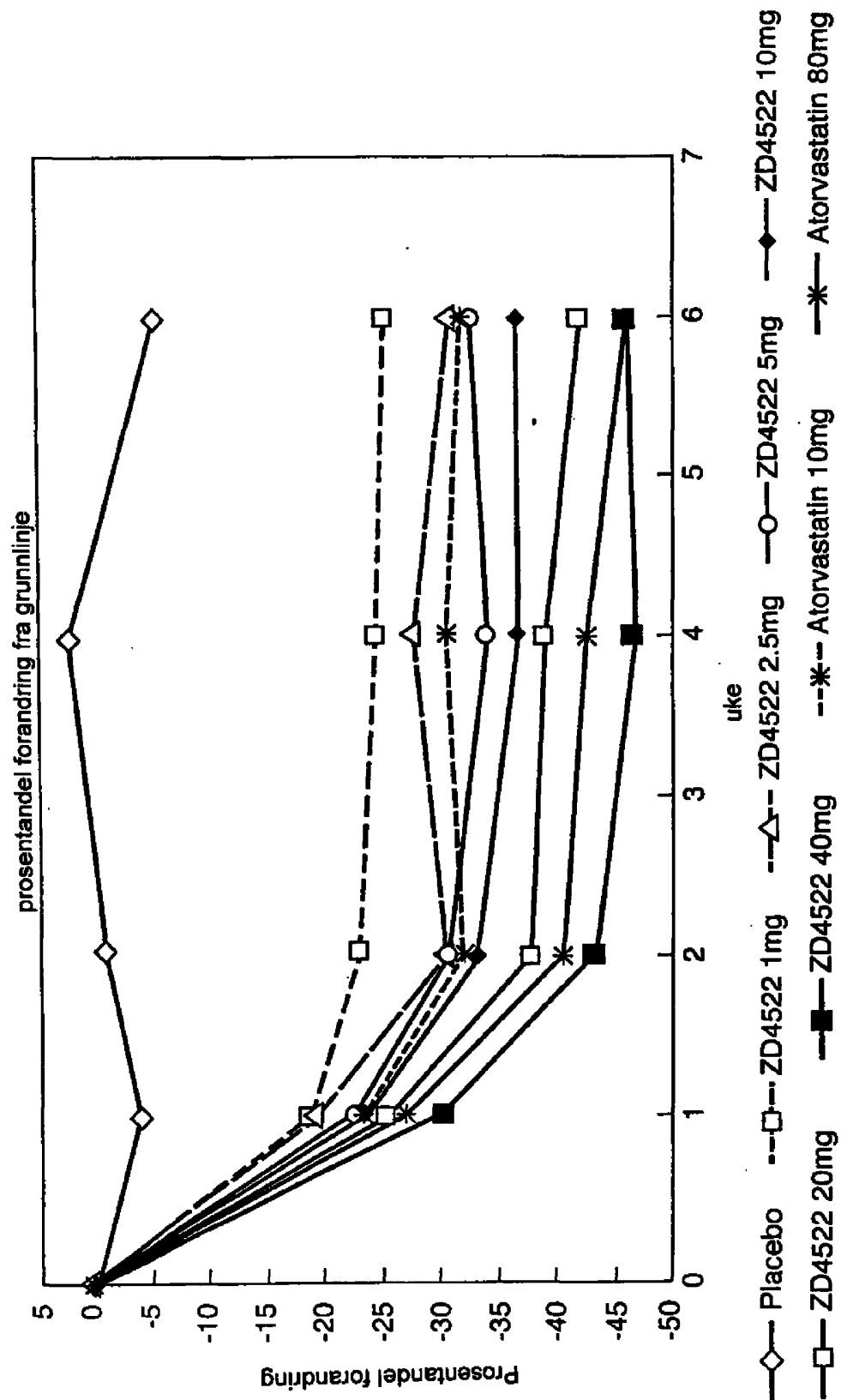


Fig.2.

LDL kolesterol (Friedewald)

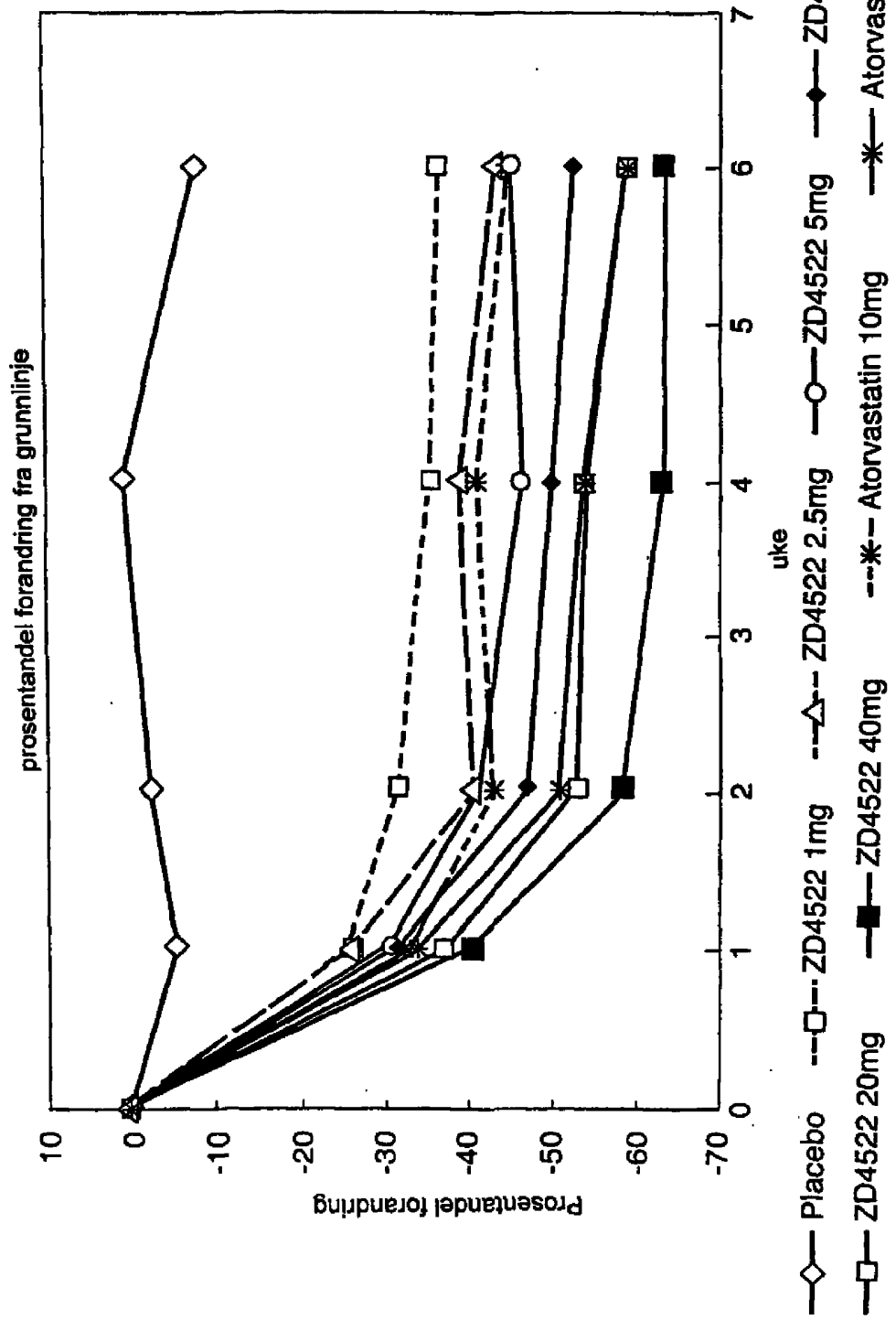


Fig.3.

HDL kolesterol

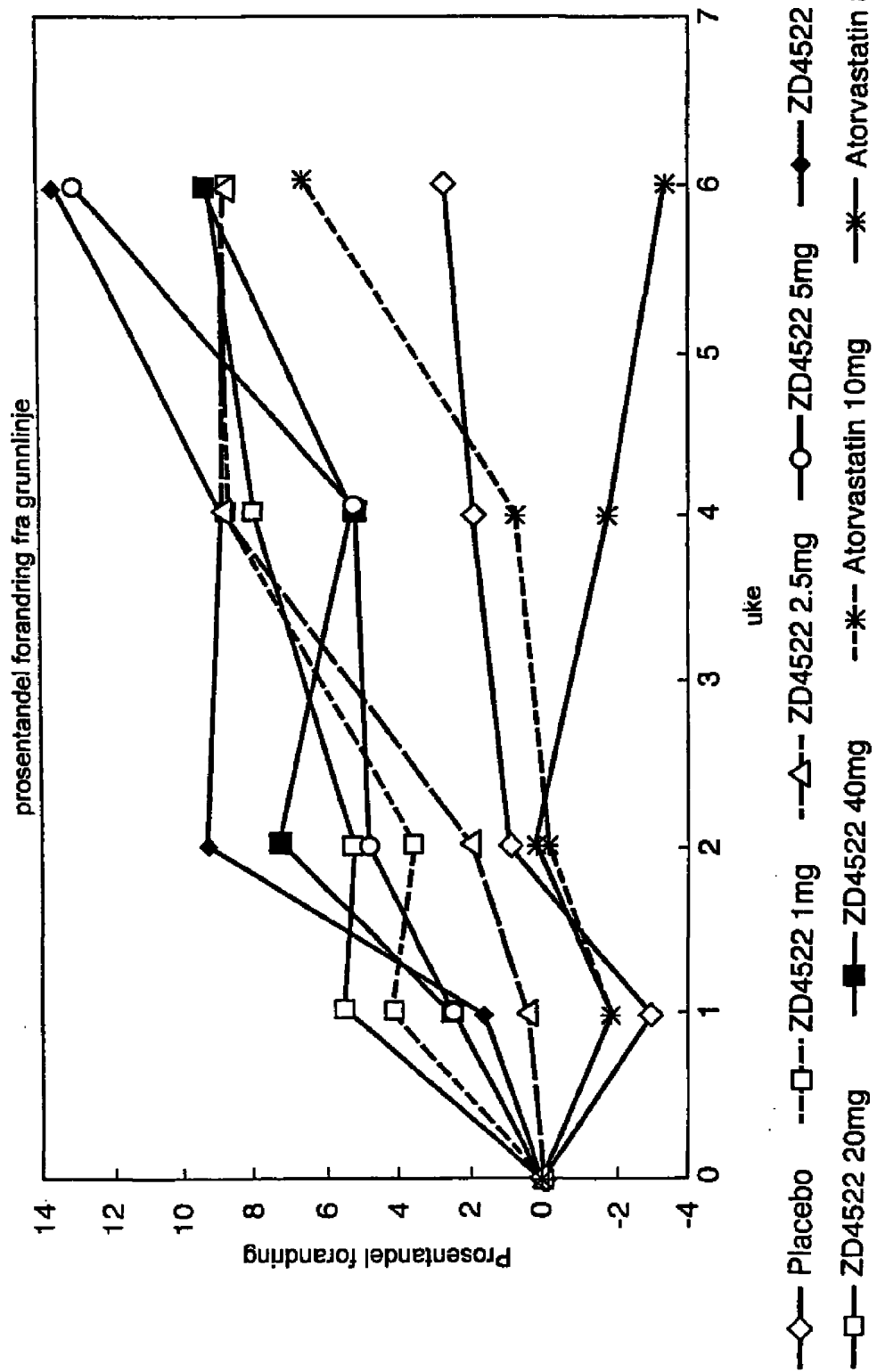


Fig.4.
apolipoprotein B-100

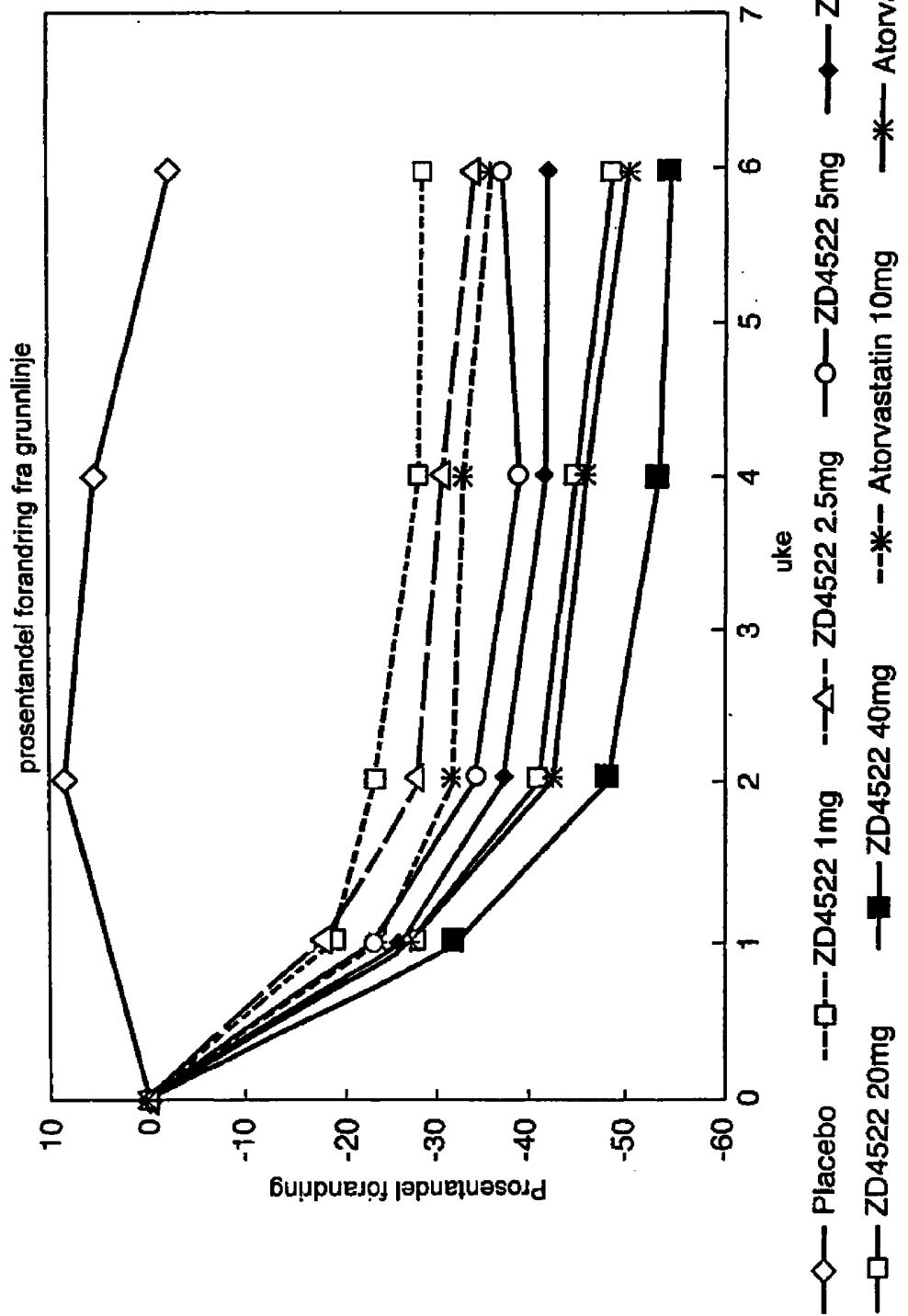


Fig. 5.

Triglycerider

