

(11) Patent numeris: **4634** (51) Int. Cl.⁷ **A61K 9/00**
A61K 9/14
(21) Paraiškos numeris: **99-040** **A61K 9/20**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 04 26**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 03 27**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/19779**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 10 29**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 04 26**

(31, 32, 33) Prioritetas: **029850, 1996 10 30, US**
9624800.0, 1996 11 29, GB
040260, 1997 03 10, US

(72) Išradėjas:

Frederic Jay Cohen, US
Joan Ellen Glusman, US
Ronald Keith Knickerbocker, US
Nikolaus Thomas Nickelsen, DE
Teri Janine Scott, US
Robert Stephen Eckert, US

(73) Patent savininkas:

ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center,
Indianapolis, IN 46285, US

(74) Patentinis patikėtinis:

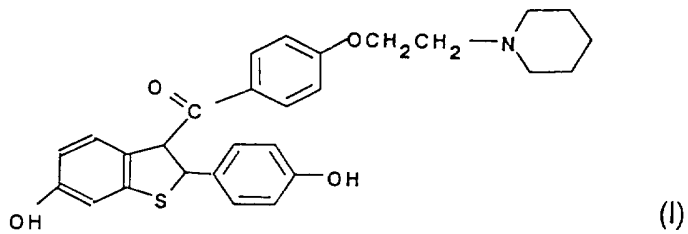
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Gaminys, skirtas krūties vėžio profilaktikai

(57) Referatas:

Šis išradimas apima gaminį, susidedantį iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, turinčio (I) formulę



arba jo farmaciškai priimtina druską ar solvatą, skirtą žmogaus krūties vėžio profilaktikai, naudojamą pakankamą laiko tarpą efektyviomis dozėmis.

Išradimo sritis

- 5 Šiame išradime pateikiamas gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio įpakavimo medžiagos viduje, skirtas krūties vėžio profilaktikai.

Išradimo prielaidos

- 10 Krūties karcinoma arba vėžys yra pagrindinė moterų nuo trisdešimt metų amžiaus ir iki senatvės sveikatos problema. Dabar paskaičiuota, kad Jungtinėse Valstijose tikimybė moterims susirgti šia liga (iki 80 metų amžiaus) yra vienas atvejis iš aštuonių, tuo tarpu mirties nuo krūties vėžio tikimybė moterims yra vienas atvejis iš dvidešimt aštuonių (Harris *et.al.*, ed. Diseases of
15 the Breast, 1996:p. 159-168). Krūties vėžys yra trečia pagal paplitimą vėžio rūšis, ir labiausiai paplitęs vėžys moterų tarpe. Jis yra pagrindinė moterų mirtingumo, taip pat nedarbingumo, psichologinių traumų ir ekonominių nuostolių priežastis. Krūties vėžys yra antra pagal dažnumą JAV moterų mirties nuo vėžio priežastis, o moterų tarp 15 ir 54 metų amžiaus tarpe - pagrindinė su
20 vėžiu susijusios mirties priežastis (Forbes, Seminars in Oncology, vol. 24(1), Suppl 1, 1997:p. S1-20-S1-35. Netiesioginė ligos įtaka, įskaitant pažengusios ligos pasekmes, tokias kaip metastazės kauluose ar smegenyse taip pat prisideda prie mirtingumo nuo krūties vėžio. Komplikacijos, kylančios dėl kaulų smegenų susilpnėjimo, radiacinės fibrozės ir neutropeninio sepsio, terapinių
25 intervencijų, tokių kaip chirurginis įsikišimas, radiacija, chemoterapija ar kaulų čiulpų persodinimas, šalutinių efektų taip pat prisideda prie sergamumo ir mirštamumo nuo šios ligos.

- Nors ši liga intensyviai tiriama, jos epidemiologija vis dar nesuprasta. Manoma, kad egzistuoja esminis genetinis komponentas, kuris nulemia kai
30 kurių moterų polinkį sirgti šia liga. Bet vis dar neaišku, ar šis genetinis komponentas ligos atžvilgiu yra priežastinis, ar nebūtinai, ar tik

prognozuojantis ligos eigą. Nors nuo seno žinoma, kad kai kuriose šeimose krūties vėžys linkęs pasireikšti dažniau, tokia analizė ne visada teisingai numato ligos atsiradimą kitiems šeimos nariams, ir yra mažai vertinga numatant ligos paplitimą gyventojų tarpe. Šiuo metu yra paskaičiuota, kad tik 5 % visų krūties vėžio atvejų atsiranda esant genetinėms prielaidoms (Harris *et. al.*, ed. Disease of the Breast, 1966: p.159-168).

Siekiant išsiaiškinti priklausomybę tarp hormono estrogeno ir krūties vėžio atsiradimo priežasčių bei eigos, atlikti platūs klinikiniai ir farmakologiniai tyrimai. Ligos atsiradimo rizikos faktoriai iš principo yra susiję su didėjančia estrogeno buvimo moters organizme trukme ir apima: pirmųjų mėnesinių atsiradimo amžių, nėštumų buvimo faktą, amžių, kada buvo pirmas pilnas nėštumas ir menopauzė. Nors apie ligos eigos priklausomybę nuo estrogeno ir apie estrogeno įtakos endokrininiam gydymui reikšmę yra daug žinoma, egzistuoja ryškūs prieštaraivimai, vertinant estrogeno vaidmenį šios ligos patogenezėje, t.y., ar estrogenas karcinogenezėje yra priežastinis agentas (iniciatorius), ar būtinas kofaktorius (promotorius).

Estrogenas, kuris apima 17- β -estradiolį, estroną ir jų aktyvius metabolitus, yra pagrindinis moterų lytinis hormonas, tačiau be to, jis yra svarbus tiek vyrų, tiek moterų homeostatinis hormonas per visą subrendusio organizmo gyvenimo laiką. Visi žmonės turi tam tikrą endogeninio estrogeno kiekį. Tačiau didžioji dauguma žmonių nesuserga krūties vėžiu, kas palaiko nuomonę, jog estrogenas *per se* nėra karcinogenezės iniciatorius, kaip būna su cheminiais ar aplinkos karcinogenais. Be to, moterys, pergyvenančios menopauzė ir dėl to sumažėjusią kiaušidžių estrogeno gamybą, nerodo atitinkamo rizikos susirgti šia liga sumažėjimo. Faktiškai, amžius yra vienintelis didesnis rizikos faktorius susirgti šia liga. Krūties vėžys retai pasitaiko moterų iki 20 metų amžiaus tarpe, tačiau rizika smarkiai didėja su amžiumi. Palyginus su 20 metų amžiaus moterimis, rizika susirgti yra didesnė 40 kartų 40-49 metų amžiaus moterims, 60 kartų - 50-59 metų moterims, 90 kartų - moterims virš 60

metų (Forbes, Seminars in Oncology, vol. 24(1), Suppl 1, 1997: p.S1-20-S1-35).

Pakaitinė hormonų terapija (HRT) dažnai rekomenduojama post- ir perimenopauzinio amžiaus moterims, siekiant palengvinti menopauzės simptomus ir sumažinti širdies bei kraujagyslių ligų, osteoporozės ir kitų ilgalaikio estrogeno trūkumo pasekmių riziką. Tačiau dėl visuotinai priimtų duomenų apie tiesioginę didėjančio estrogeno kiekio įtaką krūties vėžio atsiradimui, vyksta aršios diskusijos dėl hormonų pakaitos terapijos galimybių padidinti moterų krūties vėžio atsiradimo riziką. Tuo tarpu kai trumpalaikė HRT (trumpiau nei 5 metai) siejama su minimaliu susirgimo rizikos padidėjimu ar visiškai jo nebuvimu, epidemiologiniai tyrimai ir ilgalaikės HRT (tarp 5 ir 7 metų) tyrimai rodo krūties vėžio atsiradimo rizikos padidėjimą nuo 35 % iki 75 % (Grady *et.al.*, Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women, *Ann. Intern. Med.*, 117: p. 1016-1037, 1992).

Šios ligos patogenezėje teorija ir estrogeno vaidmens įrodymai yra sudėtingi. Eksperimentinis žinduolių karcinomos modeliavimas žiurkėms reikalauja naudoti karcinogeną auglio indukcijai, tuo tarpu estrogenas šiame procese veikia kaip promotorius, o ne kaip iniciatorius. Šiuose gyvuliukų modeliuose kiaušidžių pašalinimas kliudo chemiškai indukuotos karcinogenezės procesui. Tačiau žmonių atveju karcinogeninio įvykio pasirodymo laikas yra nežinomas. Yra žinoma, kad moterims, kurios pergyveno ankstyvą menopauzę arba medikamentinį ar chirurginį kiaušidžių pašalinimą iki 40 metų amžiaus, rizika susirgti krūties vėžiu yra 50 % mažesnė, lyginant su moterimis, kurios pergyvena normalią menopauzę, turėdamos 50 metų (Harris *et.al.*, ed. Diseases of the Breast, 1996:p.159-168). Todėl logiška, kad pastangos dėl krūties karcinomos profilaktikos turėtų būti nukreiptos į estrogeno buvimo laiko sumažinimą. Tai gali būti įgyvendinta farmakologiškai indukuojant estrogeno nepakankamumą, skiriant pacientui agentą, kuris blokuotų estrogeno produkciją ir/arba veikimą bet kurioje hipotalamo-hipofizės-

lytinių liaukų ašies vietoje. Vis dėlto, šios rūšies agentų atveju prognozuoti krūties vėžio profilaktikos galimą sėkmę yra problematiška.

Nežiūrint į sudėtingą estrogeno vaidmenį šios ligos patogenezėje ir pastoviai didėjantį duomenų kiekį, pasiekta žymi pažanga estrogeno įtakos į
5 pasireiškusią krūties karcinomą supratime. Ankstyvose ligos stadijose estrogenas yra daugumos krūties vėžio ląstelių augimo faktorius. Greitai besidalijančios ląstelės yra jautrios jo įtakai estrogeno receptorių dėka. Taip pat yra nustatyta, nors ir ne visai suprantama, kad kai kuriais šios ligos eigos momentais transformuotos (vėžinės) ląstelės dažnai praranda savo jautrumą
10 skatinančiai estrogeno įtakai. Ilgainiui didžioji dauguma vėžinių ląstelių nustoja priklausyti nuo estrogeno, kaip augimo faktoriaus, ir praranda savo reaktyvumą hormonais paremtos terapijos, kuri bendru atveju apima GNRH agonistus, “anti-estrogenus”, progestinus ir androgenus, atžvilgiu.

Didžiulė pažanga gydant krūties vėžį pasiekta atsiradus ir plačiai paplitus
15 hormonais paremtam gydymui. Plačiausiai vartotas endokrininis gydymas yra gydymas tamoksifenu. Taikant šį gydymą, penkių metų moterų išgyvenimo trukmė labai pagerėjo, tačiau, tęsiant gydymą ilgiau nei penkis metus, negauta jokios papildomos naudos ar išgyvenimo pailgėjimo. Faktiškai, naudojant tamoksifeną ilgiau nei penkis metus, duomenys rodo tiek bendros išgyvenimo
20 trukmės, tiek nuo ligos nepriklausomo išgyvenimo sutrumpėjimą (NSABP B-14 tyrimas; Fisher *et al.* Five Versus More Than five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors, *J. Natl. Canc. Inst.*, vol. 88 (21) : p. 1529-1542, 1996). Deja, tamoksifenas taip pat yra susijęs su žymiais neigiamais efektais, tokiais kaip
25 žymiai dažnesnis venų tromboembolizmo, vazomotorinių simptomų arba karščio bangų (16-67 %) pasireiškimas, kataraktos susiformavimas ir DNR adukto susidarymas, kuris, nors kliniškai nėra patvirtintas, yra įtariamas kaip potencialus kepenų ląstelių karcinomos sukėlėjas (eksperimentiškai stebėtas gyvuliukų modeliuose). Tačiau rimčiausia įtaka yra tamoksifeno estrogeninis
30 poveikis gimdai, kas sąlygoja endometrinę hiperplaziją ir dažnesnį

endometrinės karcinomos pasireiškimą (po 5 metų tamoksifeno vartojimo rizika padidėja 3-4 kartus) (Goldhirsh *et.al.*, Endocrine Therapies of Breast cancer, *Sem. In Onc.*, vol.23(4), p. 494-505, 1996). Dėl šių priežasčių ir kad ilgai vartojant tamoksifeną nepailgėja išgyvenimas, gydymas tamoksifenu ilgiau nei 5 metus dabar laikomas kontraindikuotinu.

Duomenys duoda pagrindą manyti, kad ilgo tamoksifeno vartojimo poveikyje krūties auglio ląstelės patiria pakitimus, kurie sąlygoja atsparumo antiestrogeniniam poveikiui atsiradimą (Santen, Editorial: Long Term Tamoksifen Therapy: Can an Antagonist become an Agonist? *J. Clin. Endo. & Metab.*, vol. 81 (6), p. 2027-2029, 1996). Pakitimai bet kurioje estrogeno receptorių signalo perdavimo vietoje gali būti atsakingi už atsparumo tamoksifenui atsiradimo mechanizmą, kai kai kurie momentai nesukelia kryžminio atsparumo kitiems hormonams atsiradimo, o kai kurie duoda visišką nejautrumą bet kokiai endokrininei terapijai. Pagal vieną atsparumo tamoksifenui mechanizmą vėžio ląstelės iš priklausančių nuo estrogeno palaipsniui virsta nepriklausančiomis nuo estrogeno (teigiamos estrogeno receptorių požiūriu ląstelės tampa neigiamomis estrogeno receptorių požiūriu). Tokiu būdu, netgi naudojant pažangiausias šiuo metu turimų gydymo būdų derinius (chirurgiją, švitinimą ir/arba chemoterapiją), ilgalaikė prognozė pacientui yra bloga, ypač kai yra metastazių. Aišku, kad egzistuoja didžiulis geresnės terapijos poreikis, ir, kas galbūt yra svarbiausia, poreikis užkirsti kelią ligai pradinėje stadijoje (*de novo* arba pirminė profilaktika).

Nors tamoksifenas buvo plačiai ištirtas ir pasirodė efektyvus gydant nustatytą ligą, pilni, plataus masto, numatantys kontrolę pagal placebo, klinikiniai tyrimai dėl galimybių panaudoti šį junginį krūties vėžio profilaktikai nebuvo atlikti. Yra tyrimų, nurodančių, kad moterys, turėjusios vėžį vienoje krūtyje ir gydytos tamoksifenu, pasižymi mažesniu skaičiumi atvejų, kad vėžys pasireikštų kitoje krūtyje. Nors šis faktas gali būti interpretuojamas kaip tam tikras profilaktikos atvejis, neaišku, ar tai yra antimetastazinis poveikis, ar ligos *de novo* inhibicija. Tokių skirtumų biologiniame mechanizme supratimas yra

labai svarbus, bandant užkirsti kelią *de novo* ligos inicijavimui sveikoms moterims, kurios neturėjo krūties vėžio konkretaus pasireiškimo fakto ar rizikos faktoriaus.

- Pastarąjį dešimtmetį svarstoma, ar "antiestrogeninė" terapija, ypač
- 5 tamoksifeno naudojimas, turėtų būti tiriamas dėl *de novo* krūties vėžio profilaktikos. Tačiau, iš dalies dėl naudingumo įrodymų nebuvimo, dėl žinomo ir galimo tamoksifeno toksiškumo, su sveikomis moterimis neatlikti jokie profilaktikos tyrimai. Neseniai buvo pasiūlyti du tokie profilaktikos tyrimai, ir abiejų įvertinimai buvo prieštaringi. Rezultate, tyrimas, kuris turėjo būti atliktas
- 10 Jungtinėje Karalystėje, pripažintas turinčiu nenaudingą rizikos/naudos santykį, ir jo atsisakyta. Panašiai Italijoje, saugumo sumetimais, atsižvelgiant į endometrinio vėžio atsiradimą, leista atlikti profilaktikos su tamoksifenu tyrimus tik moterims, kurioms atlikta histerektomija. Tačiau Jungtinėse Amerikos Valstijose tokie bandymai atlikti vadovaujant Nacionaliniam Vėžio Institutui.
- 15 Pripažįstant tokių tyrimų analizės kontraversiškumą, ir tai, kad reikalingas didžiulis skaičius pavyzdžių, JAV tyrimas apsiribojo tik moterimis, turinčiomis aukštą rizikos laipsnį ir apėmė tiek pre- tiek post-menopauzinio amžiaus moteris (tyrimų vientisumui, jaunų moterų rizikos laipsnis turėjo būti panašus į 60-mečių rizikos laipsnį). Šio tyrimo rezultatai nebus prieinami dar mažiausiai
- 20 tris metus. (Daugiau informacijos, liečiančios galimą tamoksifeno panaudojimą chemoprofilaktiniu agentu prieš krūties vėžį, klinikinius tyrimus ir rizikos įvertinimą žiūr. "Breast cancer Prevention Study: Are Healthy Women Put at Risk by Federally Funded Research?", Transcript of the Hearing Before The Human Resources and Intergovernmental Operations, House of
- 25 Representatives of the One Hundred Second Congress, Second Session, October 22, 1992 [ISBN 0-16-044316-4] bei ten pateiktas nuorodas ir pacituotus duomenis).

- Kadangi ligos profilaktikos tikslas yra apsaugoti moterį nuo karcinogeninio fakto (arba nuo priešvėžinių darinių susidarymo) ir po to
- 30 sekančio jo išsivystymo į invazinę ligą (vėžį), reikalingas ilgas profilaktinio

terapinio agento naudojimas (Kelloff *et.al.*, Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs that Prevent Cancer, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 4, p. 1-10, 1995). Tai reikalauja, kad terapija būtų ypač gerai toleruojama, pasižymėtų ypatingu saugumu ir minimaliais pašaliniais efektais. Raloksifenas ištirtas su daugiau nei 12000 asmenų. Saugumo požiūriu išanalizuoti platūs apibendrinantys raloksifeno III klinikinių bandymų fazės duomenys apie osteoporozės gydymą ar profilaktiką postmenopauzės periodo moterims. Sujungus duomenis apie visas raloksifeno dozes, ši analizė apėmė raloksifeno vartojimo daugiau nei 12850 pacientų-
5 metų. Remiantis maždaug 3 metų klinicine praktika, raloksifenas pasirodė esąs itin gerai toleruojamas, turintis platų terapinį veikimą ir minimalų ūmų ar lėtinį toksiškumą. Neigiami efektai, susiję su ilgu tamoksifeno naudojimo laiku, kelia rimtų abejonių dėl jo tinkamumo naudoti chemoprofilaktiniu agentu (Grainger *et.al.* Tamoxifen: Teaching an Old drug new Tricks, *Nat. Med.*, vol. 2(4), p. 381-
10 385, 1996).
15

Iki šios dienos nėra efektyvaus profilaktinio *de novo* krūties vėžio gydymo. Be to, neatlikti tyrimai dėl krūties vėžio profilaktikos moterims, kurios neturi jokio didesnio rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu. Aišku, kad egzistuoja didžiulis poreikis krūties vėžio profilaktikos terapijai, kuri būtų
20 naudinga visai populiacijai, įskaitant asmenis, turinčius didelį rizikos laipsnį, taip pat asmenis be jokio konkretaus rizikos faktoriaus, įskaitant tiek vyrus, tiek moteris.

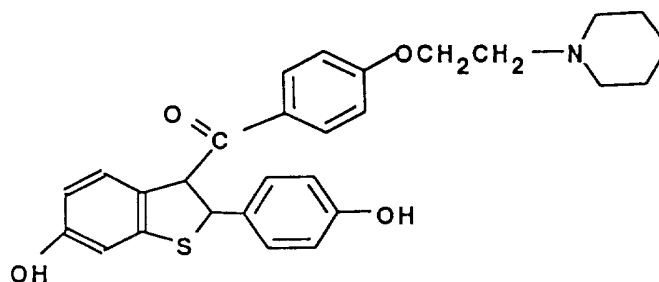
Šis išradimas pateikia krūties vėžio, įskaitant *de novo* krūties vėžį, profilaktikos būdus.

25

Išradimo santrauka

Išradimas nukreiptas surasti žmonių krūties vėžio profilaktikos būdą, kuris apima skyrimą žmogui tam tikrą laiką efektyvios dozės junginio, kurio formulė I

30



I,

arba jo farmaciškai priimtinos druskos arba solvato.

Be to, išradimas susijęs su gaminiu, kuris apima įpakavimo medžiagą ir farmacinį agentą, esantį tos įpakavimo medžiagos viduje, kur įpakavimo medžiaga turi etiketę, nurodančią, kad farmacinis agentas gali būti skiriamas krūties vėžio profilaktikai, kur farmacinis agentas yra I formulės junginys arba jo farmaciškai priimtina druska arba solvatas.

10

Trumpas brėžinio aprašymas

Fig.1 vaizduoja krūties vėžio dažnumą procentais placebo ir raloksifeno hidrochloridu gydytuose pacientams tyrimuose su kontrole placebo.

15

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas susijęs su patebėjimu, kad I formulės junginiai tinka krūties vėžio profilaktikai. Šiame išradime pateikti būdai įgyvendinami skiriant žmogui, jei jam reikia, pakankamą laiką raloksifeno arba jo farmaciškai priimtinos druskos ar solvato dozę, kuri yra efektyvi krūties vėžio profilaktikos požiūriu.

Terminas "profilaktika", naudojant jį krūties vėžio atveju, apima šanso žmoguje atsirasti arba išsivystyti krūties vėžiui sumažėjimą. Šis terminas neapima paciento, kuriam diagnozuotas krūties vėžys, gydymo.

Šiame išradime naudojamas terminas "*de novo*" pirmiausia reiškia normalių krūties ląstelių pakitimo ar virstimo į vėžines ar piktybines ląsteles nebuvimą. Tokie pakitimai gali įvykti pačioje ląstelėje ar dukterinėje, raidos eigoje, arba gali atsirasti vienu pagrindiniu atveju. Šis *de novo* procesas skiriasi nuo jau transformuotų arba piktybinių ląstelių metastazavimo, kolonizavimo arba išsisėjimo iš pradinio vėžio židinio į kitas vietas proceso. Terminas "*de novo*" yra susijęs su pirmine prevencija. Šis išradimas taip pat susijęs su skyrimu I formulės junginio pacientui, kuris turi padidintą riziką susirgti krūties vėžiu, *de novo* ar kitu būdu.

10 Asmuo, kuris neturi konkretaus rizikos faktoriaus krūties vėžio atsiradimui yra toks, kuriam gali atsirasti *de novo* krūties vėžys, kurio atžvilgiu nėra jokių požymių ar įtarimų dėl galimybių atsirasti ligai ir kuriam niekada nebuvo diagnozuota ši liga. Didžiausias rizikos faktorius krūties vėžio atsiradimui yra asmeninė krūties vėžio istorija, netgi kai nėra jokių liekamųjų ligos požymių ir praėję daugiau kaip 5 metai nuo gydymo pabaigos, o asmuo laikomas išgyvenusiu po krūties vėžio. Kitas plačiai pripažįstamas rizikos faktorius yra krūties vėžio atvejai šeimoje.

Įrodyta, kad raloksifenas, kuris yra I formulės junginio hidrochorido druska, jungiasi prie estrogeno receptorių, ir iš pradžių manyta, jog šios molekulės funkcijos ir farmakologija bus kaip "anti-estrogeno". Iš tikrųjų, 20 raloksifenas blokuoja estrogeno veikimą kai kuriuose audiniuose; tačiau kitose vietose, pavyzdžiui, skelete ir serumo lipiduose, raloksifenas aktyvuoja patį estrogeno geną, rodo panašią farmakologiją ir elgiasi kaip estrogeno agonistas. Savotiškas profilis, kuriuo raloksifenas pasireiškia ir skiriasi nuo 25 estrogeno ir kitų "anti-estrogenų", manoma, priklauso nuo unikalaus įvairių geno funkcijų aktyvavimo ir/arba slopinimo raloksifeno-estrogeno receptorių kompleksu, priešpastatytu genų aktyvavimui ir/arba slopinimui estrogeno-estrogeno receptorių kompleksu. Todėl, nors raloksifenas ir estrogenas naudoja ir konkuruoja dėl tų pačių receptorių, genų reguliavimo jų pagalba

farmakologinis rezultatas yra nelengvai nuspėjamas ir unikalus kiekvieno jų atveju.

Paprastai junginys įjungiamas į kompoziciją su įprastiniais užpildais, skiedikliais ar nešikliais ir supresuojamas į tabletes, arba sudaromi eliksyras ar tirpalai įprastiniam peroraliniam vartojimui, arba įvedamas į raumenis ar intaveniniu būdu. Junginiai gali būti įvedami transdermiškai arba intravaginaliniu būdu, gali būti pagaminta sulėtinto atpalaidavimo vaisto forma, parenteralinė forma, depo forma ir panašiai.

Šio išradimo būduose naudojami junginiai gali būti gauti pagal žinomas metodikas, tokias, kaip aprašytos JAV patentuose Nr. 4133814, 4418068, 4380635, 5629425, Jungtinės Karalystės patentinėje paraiškoje GB 2293602, paskelbtoje 1996 m. kovo 3 d., Europos patento paraiškoje 95301291, paduotoje 1995 m. vasario 28 d., paskelbtoje 1995 m. rugsėjo 6 d., PCT paraiškoje PCT/US97/04259, paduotoje 1997 m. kovo 20 d., ir paskelbtoje 1997 m. rugsėjo 26 d.; visi jie įtraukti čia kaip nuorodos. Bendru atveju, išeinama iš benzo[b]tiofeno, turinčio 6-hidroksilo grupę ir 2-(4-hidroksifenilo) grupę. Pradinio junginio hidroksilo grupės blokuojamos, trečia padėtis acilinama ir, produktą deblokavus, susidaro I formulės junginiai. Tokių junginių gavimo pavyzdžiai yra pateikti aukščiau paminėtuose JAV patentuose ir JK patentinėje paraiškoje.

Šio išradimo būduose naudojami junginiai sudaro farmaciškai priimtinas druskas su įvairiausiomis organinėmis bei neorganinėmis rūgštimis ir bazėmis, ir apima fiziologiškai priimtinas druskas, kurios dažnai fartojamos farmacinėje chemijoje. Tokios druskos taip pat yra šio išradimo dalis. Tipiškos neorganinės rūgštys, naudojamos druskų sudarymui, apima hidrochlorido, hidrobromido, hidrojodido, nitrato, sulfato, fosfato, hidrofosfato rūgštis ir panašiai. Taip pat gali būti naudojamos druskos, sudarytos su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip alifatinės mono- ir dikarboksirūgštys, fenilu pakeistos alkankarboksirūgštys, hidroksialkankarboksi- ir hidroksialkandikarboksirūgštys, aromatinės rūgštys, alifatinės ir aromatinės sulfonrūgštys. Tokiu būdu, tokios farmaciškai priimtinos

druskos apima acetatus, fenilacetatus, trifluoracetatus, akrilatus, askorbatus, benzoatus, chlorbenzoatus, dinitrobenzoatus, hidroksibenzoatus, metoksibenzoatus, metilbenzoatus, o-acetoksibenzoatus, naftalen-2-benzoatus, bromidus, izobutiratus, fenilbutiratus, β -hidroksibutiratusbutin-1,4-dioatus, heksin-1,4-dioatus, kapratus, kaprilatus, chloridus, cinamatus, citratus, formiatus, fumaratus, glikolatus, heptanoatus, hipuratus, laktatus, malatus, maleatus, hidroksimaleatus, malonatus, migdolų rūgšties druskas, mezilatus, nikotinatus, izonikotinatus, nitratus, oksalatus, ftalatus, tereftalatus, fosfatus, monovandenilio fosfatus, divandenilio fosfatus, metafosfatus, pirofosfatus, propiolatus, propionatus, fenilpropionatus, salicilatus, sebacatus, sukcinatus, suberatus, sulfatus, bisulfatus, pirosulfatus, sulfitus, bisulfitus, sulfonatus, benzensulfonatus, p-brombenzensulfonatus, chlorbenzensulfonatus, etansulfonatus, 2-hidroksietansulfonatus, metansulfonatus, naftalen-1-sulfonatus, naftalen-2-sulfonatus, p-toluensulfonatus, ksilensulfonatus, tartratus ir panašiai. Pirmenybė teikiama hidrochlorido druskai.

Farmaciškai priimtinos rūgščių prisijungimo druskos paprastai susidaro I formulės junginiui reaguojant su ekvimoliariniu arba pertekliniu rūgšties kiekiu. Reagentai paprastai sumaišomi tirpiklyje, tokiaime kaip dietilo eteris arba benzenas. Druska paprastai iškrenta iš tirpalo per nuo 1 valandos iki 10 dienų laiką, ir gali būti išskirta filtruojant, arba nusiurbiant tirpiklį įprastiniais metodais.

Bazės, paprastai vartojamos druskų sudarymui, apima amonio hidroksidą ir šarminių bei žemės šarminių metalų hidroksidus, karbonatus, taip pat alifatinius pirminius, antrinius ir tretinius aminus, alifatinius diaminus. Bazės, ypač naudotinos prisijungimo druskų gavimui, apima natrio hidroksidą, kalio hidroksidą, amonio hidroksidą, kalio karbonatą, metilaminą, dietilaminą, etilediaminą ir cikloheksilaminą.

Farmaciškai priimtinos druskos paprastai pasižymi didesniu tirpumu, lyginant su pradiniais junginiais, iš kurių jos padarytos, ir tokiu būdu lengviau pasiduoda vaisto formos skysčio ar emulsijos pavidale sudarymui.

Farmacinės kompozicijos gali būti pagamintos žinomais šioje srityje būdais. Pavyzdžiui, junginiai gali būti sumaišomi su įprastais užpildais, skiedikliais arba nešikliais, ir suformuojamos tabletės, kapsulės, suspensijos, milteliai ir panašiai. Užpildų, skiediklių ir nešiklių, tinkančių tam tikslui, 5 pavyzdžiai apima: užpildus, tokius kaip krakmolos, cukrai, manitolis ir silikatų dariniai; rišiklius, tokius kaip karboksimetilceliuliozė ir kiti celiuliozės dariniai, alginatai, želatina ir polivinilpirolidonas; drėkinančius agentus, tokius kaip kalcio karbonatas ir natrio bikarbonatas; lėtinantys ištirpimą agentai, tokie kaip parafinas; resorbcijos greitikliai, tokie kaip ketvirtiniai amonio junginiai; 10 paviršinio aktyvumo medžiagos, tokios kaip cetilo alkoholis, glicerolio monostearatas; adsorbuojantys nešikliai, tokie kaip kaolinas ir bentonitas; ir lubrikantai, tokie kaip talkas, kalcio ir magnio stearatai ir kieti polietilglikoliai.

Junginiai taip pat gali būti sukomponuoti kaip eliksyras arba tirpalas įprastiniam peroraliniam įvedimui arba kaip tirpalas, tinkami parenteraliniam 15 įvedimui, pavyzdžiui, į raumenis, po oda ar intraveniniu būdu. Be to, junginiai gerai tinka sulėtinto išsiskyrimo vaisto formos gavimui ir panašiai. Vaisto forma gali būti taip sudaryta, kad aktyvus ingredientas atsipalaiduotų tiksliai, arba teikiant pirmenybę, tam tikroje virškinamojo trakto vietoje, galimai per tam tikrą laiko tarpą. Dangos, apvalkalai ir apsauginiai skuoksniai gali būti padaryti iš, 20 pavyzdžiui, polimerinių medžiagų ar dervų.

Konkrečiu atveju I formulės junginio vartojimo efektyvus ir pakankamas laiko tarpas bei dozavimas, reikalingas krūties vėžio profilaktikai, priklauso nuo paciento fizinių charakteristikų, vaisto įvedimo būdo ir susijusių faktorių, kuriuos įvertina gydantis gydytojas. Geriau, jei vartojimo trukmė yra mažiausiai šeši 25 mėnesiai, dar geriau - mažiausiai vieneri metai, geriausia - mažiausiai du metai, arba pastoviai. Paprastai priimtinos ir efektyvios dozės yra nuo maždaug 0,1 iki 1000 mg/per dieną, geriau nuo maždaug 30 iki maždaug 200 mg/per dieną, dar geriau - nuo maždaug 50 iki maždaug 150 mg/per dieną. Geriausias dozių intervalas yra tarp maždaug 60 ir maždaug 120 mg/per dieną, ypač teikiama 30 pirmenybė 60 mg/per dieną dozei.

Aprašyti dozių intervalai nereiškia, kad jais apribojamas išradimas. Priešingai, intervalai paaiškina išradimą, o išradimas apima tuos intervalus, kurie funkcionaliai tinka atskleisti junginio chemoprolifaktines savybes. Todėl kai kurie įvedimo būdai gali reikalauti tiesiogiai skirtingo I formulės junginio dozių intervalo, kad jis būtų efektyviai panaudotas pagal šį išradimą, ir išradimas taip pat apima tokius skirtingus dozių intervalus bei jų pagal funkciją ekvivalentiškus atitikmenis.

Be to, dozių intervalai yra išreikšti I formulės junginio hidrochlorido druskos atžvilgiu. Todėl 60 mg dozė yra ekvivalentiška 55,71 mg laisvos bazės. Vidutinis šios srities specialistas sugebės apskaičiuoti laisvos bazės kiekį, kuris yra farmaciškai priimtinas, ekvivalentišką I formulės junginio bet kurios druskos atžvilgiu. Pavyzdžiui, "maždaug 60 mg" apima nuo 55 iki 65 mg raloksifeno hidrochlorido, tuo pačiu apima nuo 51,73 iki 60,35 mg laisvos bazės.

Naudinga įvesti junginį peroraliai. Tam tikslui yra peroralinio vartojimo dozavimo formos.

Kompozicijos

1 kompozicija: želatininė kapsulė.

Kieta želatininė kapsulė gaminam iš:

Ingredientas	Kiekis (mg/kapsulei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolas, NF	0 -650
krakmolo takūs milteliai	0 -650
silikoninė alyva, 350 centistoksų klampos	0 - 15

Ingredientai sumaišomi, praleidžiami per 45 mešų sieta, ir jais užpildoma kieta želatininė kapsulė.

Kompozicijų kapsulei pavyzdžiai apima žemiau pateiktas:

2 kompozicija: raloksifeno kapsulė.

Ingredientas	Kiekis (mg/kapsulei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolos, NF	112
krakmolo takūs milteliai	225,3
silikoninė alyva, 350 centistoksų klampos	1,7

5 3 kompozicija: raloksifeno kapsulė.

Ingredientas	Kiekis (mg/kapsulei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolos, NF	108
krakmolo takūs milteliai	225,3
silikoninė alyva, 350 centistoksų klampos	1,7

4 kompozicija: raloksifeno kapsulė.

10

Ingredientas	Kiekis (mg/kapsulei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolos, NF	103
krakmolo takūs milteliai	225,3
silikoninė alyva, 350 centistoksų klampos	1,7

5 kompozicija: raloksifeno kapsulė.

Ingredientas	Kiekis (mg/kapsulei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolos, NF	150
krakmolo takūs milteliai	397
silikoninė alyva, 350 centistoksų klampos	3,0

- 5 Aukščiau pateiktos konkrečios kompozicijos gali būti pakeistos, sutinkamai su aprašytomis priimtinais variacijomis.

Tabletės vaisto forma gaminama naudojant žemiau pateiktus ingredientus:

- 10 6 kompozicija: tabletės.

Ingredientas	Kiekis (mg/tabletei)
raloksifenas • HCl	30-200
mikrokristalinė celiuliozė	0 -650
silicio dioksidas,	0 -650
stearino rūgštis	0 - 15

Komponentai sumaišomi ir supresuojami į tabletę.

- 15 Alternatyviai, tabletė, turinčios 0,1-1000 mg aktyvaus ingrediento, pagaminamos iš šių medžiagų:

7 kompozicija: tabletės.

Ingredientas	Kiekis (mg/tabletei)
raloksifenas • HCl	30-200
krakmolas	45
mikrokristalinė celiuliozė	35
polivinilpirolidonas (10 % tirpalas vandenyje)	4
natrio karboksimetilceliuliozė	4,5
magnio stearatas	0,5
talkas	1

5

Aktyvus ingredientas, krakmolas ir celiuliozė praleidžiami per 45 mešų sieta ir kruopščiai sumaišomi. Su susidariusiais milteliais sumaišomas polivinilpirolidono tirpalas, po to praleidžiama per 14 mešų sieta. Taip gautos granulės džiovinamos 50-60 °C temperatūroje ir praleidžiamos per 18 mešų sieta. Tada pridedama natrio karboksimetilceliuliozės, magnio stearato ir talko, prieš tai praleistų per 60 mešų sieta, ir, sumaišius, suspaudžiama į tabletes tablečių gaminimo mašinoje.

10

Suspensijos, turinčios 0,1-1000 mg medikamento 5 ml dozėje, gaminamos taip:

15

20

8 kompozicija: suspensijos.

Ingredientas	Kiekis (mg/5 ml)
raloksifenas • HCl	30-200
natrto karboksimetilceliuliozė	50 mg
sirupas	1,25 mg
benzoinės rūgšties tirpalas	0,10 ml
kvapai	q.v.
dažai	q.v.
grynintas vanduo iki	5 ml

- 5 Medikamentas praleidžiamas per 45 mešų sieta ir sumaišomas su natrio karboksimetilceliulioze bei sirupu, kad susidarytų vientisa pasta. Benzoinės rūgšties tirpalas, kvapai ir dažai praskiedžiami mažu vandens kiekiu ir maišant pridedami. Po to pridedamas pakankamas vandens kiekis, kad gautume reikalingą tūrį.

10

Tablečių kompozicijos, kurioms teikiama pirmenybė, apima šias dvi:

9 kompozicija:

Ingredientas	Kiekis (mg)	Funkcija
Raloksifenas • HCl	60,0	aktyvus
laktozė, išdžiovinta purškiant	30,0	tirpus skiediklis
laktozė, bevandenė	12,0	tirpus skiediklis
povidonas	12,0	rišiklis
polisorbato 80	2,4	drėkinantis agentas
krospovidonas	14,4	dezintegratorius
magnio stearatas	1,2	lubrikantas
(Tabletės šerdies masė	240)	
<u>Dengianti plėvelė</u>		
baltų dažų mišinys	12,0	dažantis agentas
talkas	pėdsakai	poliruojantis priedas
karnaubo vaškas	--	poliruojantis priedas

10 kompozicija:

5

Ingredientas	Kiekis (mg)	Funkcija
Raloksifenas • HCl	60,0	aktyvus
laktozė, išdžiovinta purškiant	29,4	tirpus skiediklis
laktozė, bevandenė	120,0	tirpus skiediklis
povidonas	12,0	rišiklis
polisorbato 80	2,4	drėkinantis agentas
krospovidonas	14,4	dezintegratorius
magnio stearatas	1,2	lubrikantas
(Tabletės šerdies masė	240)	
<u>Dengianti plėvelė</u>		
baltų dažų mišinys	12,0	dažantis agentas
talkas	--	poliruojantis priedas
karnaubo vaškas	pėdsakai	poliruojantis priedas

Tyrimų metodika

Kaip šio išradimo panaudojimo įrodymas, toliau pateikiami preliminarūs raloksifeno III klinikinių tyrimų fazės rezultatai.

- 5 Didžioji dauguma krūties vėžio atvejų nustatyta didelėje 7704 postmenopauzinio amžiaus moterų grupėje, kurioms diagnozuota osteoporozė ir kurioms tebevykdomi osteoporozės gydymo tyrimai. Tačiau be to dar nustatyti atvejai mažesnės apimties tyrimuose su postmenopauzinio amžiaus moterimis, turinčiomis osteoporozės rizikos faktorių. Čia pateikti tyrimai yra
- 10 atlikti pagal dvigubo aklumo metodiką ir lyginami su placebo; dauguma jų truko maždaug tris metus, ir buvo skirti nustatyti raloksifeno efektyvumą gydant arba užkertant kelią postmenopauzinio amžiaus moterų osteoporozę. Be to, tyrimai pateikia informaciją apie širdies-kraujagyslių sistemos ir kitų pagrindinių sistemų būklę (įskaitant krūties vėžio atsiradimą). Pacientai buvo atsitiktinai
- 15 atrenkami, kad per dieną gautų arba placebo, arba 30 mg, 60 mg, 120 mg ar 150 mg vaisto per dieną. Visi pacientai ir tyrėjai nežinojo apie vaisto skyrimą (dvigubo aklumo metodika). Visose pacientų grupėse buvo skiriama kalcio priedo maždaug 500 mg per dieną. Be to, didelė 7704 pacientų grupė gavo vitamino D priedą, 400-600 IU per dieną.

- 20 Šiems tyrimams atrinkti asmenys yra postmenopauzinio amžiaus moterys (mažiausiai 2 metai nuo paskutinių mėnesinių), amžius svyruoja nuo maždaug keturiasdešimt penkių iki aštuoniasdešimt metų.

- Tipiški eliminavimo iš šių tyrimų kriterijai apima: 1) rimtos sisteminės ligos buvimą; 2) ūmų ar lėtinį kepenų susirgimą; 3) žymiai pažeistą inkstų
- 25 funkciją; 4) asmenys, kurie tyrinėtojų nuomone pasižymi blogais mediciniais ar psichiatriniais požymiais klinikinių tyrimų požiūriu, pavyzdžiui, yra priklausomi nuo narkotikų arba alkoholio ir t.t.; 5) asmenys, turėję vėžį penkių metų laikotarpyje nuo tyrimų pradžios, išskyrus paviršinius pažeidimus, pavyzdžiui, odos bazaliomą; 6) patologinis kraujavimas iš gimdos. Svarbiausias
- 30 eliminavimo iš tyrimų kriterijus buvo krūties vėžio ar kito nuo estrogeno

priklausomo naviko pasireiškimas dabar ar praeityje. Šie eliminavimo kriterijai leidžia sukurti populiaciją, atspindinčią bendrą gyventojų sudėtį krūties vėžio atsiradimo rizikos požiūriu, arba, kitaip tariant, asmenis, kurie neturi jokio konkretaus padidinto rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu.

- 5 Asmenys tyrimams atrinkti iš anksto. Buvo reikalaujama pateikti duomenis apie savo sveikatos istoriją ir dabartinę būklę. Iš potencialių pacienčių buvo reikalaujama turėti bazinę mamogramą arba krūties tyrimo ultragarsu rezultatus, arba būti atlikusiai šiuos tyrimus per pastaruosius 12 mėnesių prieš tyrimų pradžią. Daugelio tyrimų eigoje buvo reikalaujama atlikti
- 10 mamografinį tyrimą kartą per du metus, tačiau rekomenduojama kartą per metus. Visi asmenys, kuriems diagnozuotas krūties vėžys, nedelsiant išelminuojami iš tyrimų, ir jiems paskiriamas atitinkamas onkologinis gydymas.

- Iš visų su placebo lyginamų tyrimų, trukusių mažiausiai 6 mėnesius ir iš
- 15 visų asmenų, gavusių gydymą tiriamuoju vaistu daugiau nei 1 mėnesį, pasireiškė 42 krūties vėžio atvejai: 24 atvejai placebo grupėje ir 18 atvejų raloksifeno grupėje. Bendras atrinktų gydymui pacientų santykis (raloksifeno su placebo) yra maždaug 2:1.

- 1-4 lentelėse pateikti rezultatai asmenims, turintiems histopatologinę
- 20 krūties vėžio diagnozę. Duomenys apima vienų metų mamogramų rezultatus, taip pat iš privalomos bazinės mamogramos ir mamogramos dviejų metų tyrimų eigoje. Diagnozavus krūties vėžį, asmenys išelminuojami iš tolesnių tyrimų, ir jų duomenys dekoduojami, atskleidžiant, kokį vaistą jie buvo gavę.

- Šiame išradime aprašytuose tyrimuose atsitiktinai atrinktų gauti placebo
- 25 pacientų skaičius yra maždaug 3195. Pacientų, atsitiktinai atrinktų gauti raloksifeną, skaičius yra maždaug 6681. (Didelėje 7704 pacientų grupėje gydymo kodas pacientams nebuvo atskleistas, kol jie dalyvavo tyrimuose. Todėl pacientų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje yra apytikris.)

- Žemiau pateikti rezultatai pacientams, kuriems diagnozuotas krūties
- 30 vėžys bet kuriuo tyrimų momentu, bet ne mažiau kaip po mėnesio nuo

- atsitiktinio gydymo tipo parinkimo (placebo ar raloksifenas). 1 lentelėje pateikti visų su placebo lyginamų tyrimų rezultatai, sujungus duomenis apie visas raloksifeno dozes. 2 lentelėje pateikta dalis 1 lentelės atvejų, konkrečiai, pacientus iš didelės 7704 pacientų grupės, kurioje pasireiškė dauguma krūties
- 5 vėžio atvejų. Šiame tyrime naudotos dvi raloksifeno dozės - 60 mg/per dieną ir 120 mg/per dieną. Kadangi krūties vėžio atvejai dažnėja su amžiumi, tikimasi, kad šiame tyrime bus didesnis krūties vėžio dažnumas (vidutinis pacienčių amžius tyrimų pradžioje 67 metai). Lentelėse pateiktas krūties vėžio atvejų kiekvienoje grupėje skaičius n, bendras pacientų toje grupėje skaičius N,
- 10 santykinės krūties vėžio atsiradimo rizikos įvertinimas ir 95 % patikimumo intervalas santykinei krūties vėžio atsiradimo rizikai. Pažymėtina, kad jei viršutinė 95 % patikimumo riba yra mažesnė nei 1,0, turime statistiškai reikšmingą įrodymą (5 % lygyje), kad krūties vėžio dažnumas naudojant raloksifeną yra mažesnis už dažnumą, naudojant placebo.

15

1 lentelė. Santykinės krūties vėžio atsiradimo rizikos analizė iš apjungtų su placebo lyginamų tyrimų duomenų

Laikas nuo gydymo pradžios iki diagnozės	Placebo atvejai n/N (%)	Raloksifeno atvejai n/N (%)	Santykinė rizika (raloksifenas su placebo)	95 % patikimumo intervalas santykinei rizikai
mažiausiai 1 mėn.	24/3195	18/6681	0,36	(0,20, 0,64)
mažiausiai 12 mėn.	21/3195	10/6681	0,23	(0,11, 0,45)

20

2 lentelė. Santykinės rizikos susirgti krūties vėžiu analizė didelėje (7704 pacienčių) postmenopauzinio amžiaus moterų grupėje, kurioms diagnozuota osteoporozė

Laikas nuo gydymo pradžios iki diagnozės	Placebo atvejai n/N (%)	Raloksifeno atvejai n/N (%)	Santykinė rizika (raloksifenas su placebo)	95 % patikimumo intervalas santykiniai rizikai
mažiausiai 1 mėn.	21/2659	12/5317	0,29	(0,15, 0,55)
mažiausiai 12 mėn.	18/2659	5/5317	0,14	(0,06, 0,32)

5

Šių su placebo lyginamų tyrimų duomenys aiškiai parodo, kad pacientėms, atsitiktinai atrinktoms gydymui raloksifenu, krūties vėžio atsiradimo dažnumas žymiai mažesnis, lyginant su pacientėmis, gydytomis placebo. Grynos santykinės rizikos po 1 mėn. nuo tiriamojo vaisto skyrimo pradžios įvertinimas yra 0,36 su 95 % patikimumo intervalu (0,20, 0,64), rodantis 64 % krūties vėžio atvejų sumažėjimą. Kai didelės apimties tyrimai paimami atskirai, grynos santykinės rizikos įvertinimas yra 0,29 su 95 % patikimumo intervalu (0,15, 0,55), rodantis 71 % krūties vėžio atvejų sumažėjimą. Rezultatai pasižymi aukštu statistiniu patikimumu.

15 Kadangi vėžio atvejai, diagnozuoti po mažiausiai 1 metų nuo stebėjimo pradžios, tikriausiai atspindi tuos vėžio atvejus, kurie klinikinio požiūriu iki tol neegzistavo, mes taip pat išanalizavome duomenis, apimančius tikrai tuos atvejus, kurie pasireiškė po mažiausiai 1 metų nuo atrinkimo tyrimams pradžios. Iš apjungtų visų su placebo lyginamų tyrimų duomenų santykinės rizikos įvertinimas yra 0,23 su 95 % patikimumo intervalu (0,11, 0,45), atitinkantis 77 % krūties vėžio atvejų sumažėjimą. Didelės apimties tyrimuose apskaičiuotas grynas santykinis rizikos laipsnis yra 0,14 su 95 % patikimumo intervalu (0,06, 0,32), atitinkantis 86 % krūties vėžio atvejų sumažėjimą.

20

Tolimesnei vėžio atsiradimo analizei priklausomai nuo tyrimų trukmės 3 ir 4 lentelėse pateikiami santykinio rizikos faktoriaus duomenys, kurie suskirstyti į tris laiko atkarpas: 1) atvejai, diagnozuoti toliau tiriant po bazinės mamogramos, t.y., visi atvejai, diagnozuoti tarp 1 ir 6 mėnesių nuo tiriamo vaisto įvedimo pradžios; 2) atvejai, diagnozuoti po 1 metų atliktos mamogramos, t.y., visi atvejai, diagnozuoti tarp 6 ir 18 mėnesių nuo tiriamo vaisto įvedimo pradžios; ir 3) atvejai, diagnozuoti po 2 metų atliktos mamogramos, t.y., visi atvejai, diagnozuoti tarp 18 ir 24 mėnesių nuo tiriamo vaisto įvedimo pradžios.

3 lentelėje pateikiamas santykinės krūties vėžio rizikos kiekvienai laiko atkarpai apjungtiems visų su placebo lyginamų tyrimų įvertinimas. 4 lentelėje pateikiami dalies pacientų, įvertintų 3 lentelėje, duomenys, būtent, pacientų iš didelės 7704 narių tyrimo grupės. Abiejų lentelių duomenys akivaizdžiai rodo, kad santykinė rizika susirgti krūties vėžiu mažėja su kiekvienu sekančiu tyrimų etapu. Santykinė rizika abiejose populiacijose tampa statistiškai reikšminga dviejų metų tyrimų taške.

3 lentelė. Santykinės metinės krūties vėžio atsiradimo rizikos analizė iš apjungtų su placebo lyginamų tyrimų duomenų ^a

Mamogramos ^b	Placebo atvejai	Raloksifeno atvejai	Santykinė rizika	95 % patikimumo intervalas santykiniai rizikai
Bazinė (1-6 mėn.)	2	5	1,20	(0,23, 6,15)
Po 1 metų tyrimų (6-18 mėn.)	6	7	0,56	(0,19, 1,63)
Po 2 metų tyrimų (18-30 mėn.)	16	5	0,15	(0,06, 0,36)

^a Atrinkimas raloksifenas: placebo yra 2,1:1.

^b Vienam pacientui krūties vėžys diagnozuotas po 30 mėn., jo duomenys neįtraukti į šią analizę pagal laiko tarpus.

4 lentelė. Santykinės metinės rizikos susirgti krūties vėžiu analizė didelėje (7704 pacienčių) postmenopauzinio amžiaus moterų grupėje, kurioms diagnozuota osteoporozė ^a

Mamogramos	Placebo atvejai	Raloksifeno atvejai	Santykinė rizika	95 % patikimumo intervalas santykinei rizikai
Bazinė (1-6 mėn.)	2	5	1,25	(0,24, 6,42)
Po 1 metų tyrimų (6-18 mėn.)	6	4	0,33	(0,10, 1,11)
Po 2 metų tyrimų (18-30 mėn.)	13	3	0,12	(0,04, 0,33)

5 ^a Atrinkimas raloksifenas:placebo yra 2,1:1.

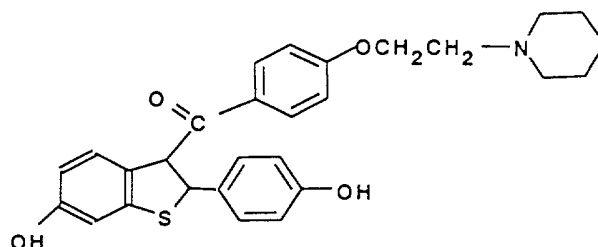
Galutinai susumuojant, Fig.1 vaizduoja krūties vėžio atvejus visuose su placebo lyginamuose tyrimuose. (Vienas pacientas, kuriam krūties vėžys buvo 10 diagnozuotas po 30 mėnesių, neįtrauktas į šį grafiką, taigi grafikas atspindi maždaug tą patį laiko tarpą abiejose tyrimų grupėse.) Dvi kreivės (placebo ir raloksifeno) beveik nesisiskiria iki 1 metų taško, po to jos išsiskiria, placebo grupėje krūties vėžio atvejams daugėjant didesniu greičiu, negu raloksifeno grupėje.

15

20

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įpakavimo medžiaga turi etiketę, kurioje nurodyta, kaip minėtas farmacinis agentas turėtų būti įvedamas pakankamą laiko tarpą efektyviomis dozėmis invazinio žmogaus krūties vėžio profilaktikai, ir kur minėtas farmacinis agentas yra I formulės junginys



10

(I)

arba jo farmaciškai priimtina druska ar solvatas.

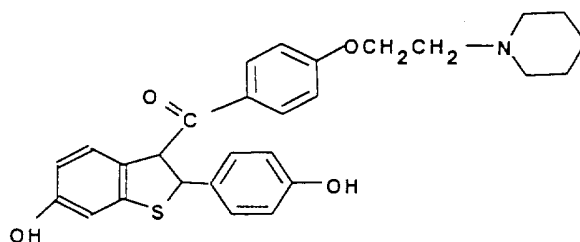
2. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki 200 mg per dieną.

3. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki 150 mg per dieną.

4. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki 120 mg per dieną.

5. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per dieną.
- 5 6. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai šeši mėnesiai.
7. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai vieneri metai.
- 10 8. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.
9. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas trunka nuolat.
- 15 10. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.
11. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris, neturinti jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu.
- 20 12. Gaminys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas krūties vėžys yra *de novo*.
- 25 13. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris.
14. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
- 30

5



(1)

10 15. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki 200 mg per dieną.

16. Gaminy s pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki 150 mg per dieną.

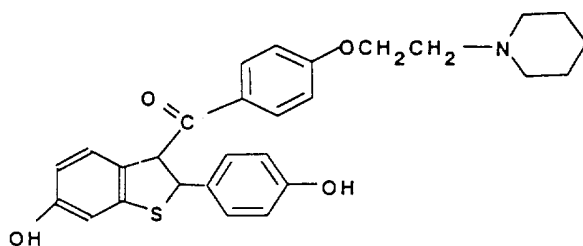
17. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki 120 mg per dieną.

20

18. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per dieną.

25 19. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai šeši mėnesiai.

20. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai vieneri metai.
- 5 21. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.
22. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laikas trunka nuolat.
- 10 23. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.
24. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas
- 15 žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris, neturinti jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu.
25. Gaminys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas krūties vėžys yra *de novo*.
- 20 26. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įpakavimo medžiaga turi etiketę, kurioje nurodyta, kaip minėtas farmacinis agentas turėtų būti įvedamas pakankamą laiko tarpą efektyviomis
- 25 dozėmis krūties vėžio profilaktikai žmogui, neturinčiam jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu, ir kuriame minėtas farmacinis agentas yra I formulės junginys



(I)

arba jo farmaciškai priimtina druska ar solvatas.

5 27. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki 200 mg per dieną.

10 28. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki 150 mg per dieną.

15 29. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki 120 mg per dieną.

20 30. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per dieną.

31. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai šeši mėnesiai.

25 32. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai vieneri metai.

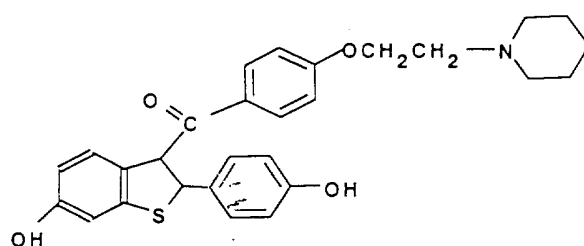
33. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.

34. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje
5 etiketėje nurodytas įvedimo laikas trunka nuolat.

35. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.

10 36. Gaminys pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris.

15 37. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įpakavimo medžiaga turi etiketę, kurioje nurodyta, kaip minėtas farmacinis agentas turėtų būti įvedamas pakankamą laiko tarpą efektyviomis dozėmis, kai minėtas laiko tarpas yra bent jau vieneri metai, žmogaus krūties vėžio profilaktikai, ir kuriame minėtas farmacinis agentas yra I formulės junginys



20

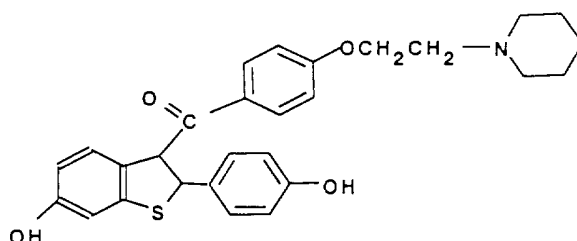
(I),

arba jo farmaciškai priimtina druska ar solvatas.

38. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki
25 200 mg per dieną.

39. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki 150 mg per dieną.
- 5 40. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki 120 mg per dieną.
- 10 41. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per dieną.
- 15 42. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.
43. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas trunka nuolat.
- 20 44. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.
- 25 45. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris, neturinti jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu.
46. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas krūties vėžys yra *de novo*.
- 30 47. Gaminys pagal 37 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris.

48. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įpakavimo medžiaga turi etiketę, kurioje nurodyta, kaip minėtas farmacinis agentas turėtų būti įvedamas pakankamą laiko tarpą efektyviomis dozėmis, kai minėtas laiko tarpas yra bent jau vieneri metai, krūties vėžio profilaktikai post-menopauzinio amžiaus moteriai, ir kuriame minėtas farmacinis agentas yra I formulės junginys



10 arba jo farmaciškai priimtina druska ar solvatas.

49. Gaminyš pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki 200 mg per dieną.

50. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki 150 mg per dieną.

51. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki 120 mg per dieną.

52. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per dieną.

53. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.

5 54. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laikas trunka nuolat.

55. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.

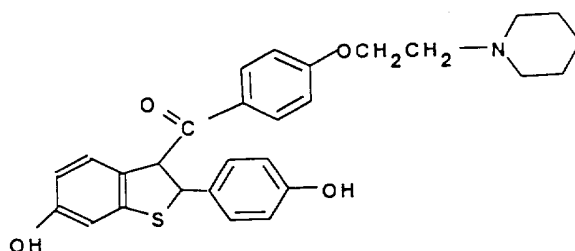
10

56. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris, neturinti jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu.

15 57. Gaminys pagal 48 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas krūties vėžys yra *de novo*.

58. Gaminys, susidedantis iš įpakavimo medžiagos ir farmacinio agento, esančio minėtos įpakavimo medžiagos viduje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įpakavimo medžiaga turi etiketę, kurioje nurodyta, kaip minėtas farmacinis agentas turėtų būti įvedamas pakankamą laiko tarpą efektyviomis dozėmis, kai minėtas laiko tarpas yra bent jau vieneri metai, krūties vėžio profilaktikai žmogui, nefurinčiam jokio konkretaus rizikos faktoriaus susirgti krūties vėžiu, ir kuriame minėtas farmacinis agentas yra I formulės junginys

25



(I)

arba jo farmaciškai priimtina druska ar solvatas.

59. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 30 mg iki
5 200 mg per dieną.

60. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 50 mg iki
10 150 mg per dieną.

61. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra nuo 60 mg iki
15 120 mg per dieną.

62. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodyta efektyvi junginio, turinčio I formulę, dozė yra 60 mg per
20 dieną.

63. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laiko tarpas yra mažiausiai dveji metai.

64. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtoje etiketėje nurodytas įvedimo laikas trunka nuolat.

65. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas junginys yra jo hidrochlorido druska.

66. Gaminys pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas žmogus yra post-menopauzinio amžiaus moteris.

FIG.1

