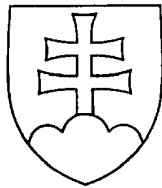


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

**178-2002**

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 8. 2000**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9918779.1**  
**MI99A001998**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 8. 1999**  
**27. 9. 1999**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, IT**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **9. 5. 2002**  
Vestník ÚPV SR č.: **5/2002**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/07678**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/10446**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

**A61K 31/565,**  
**A61K 31/66,**  
**A61K 9/08,**  
**A61K 47/42,**  
**A61P 35/00**

- (71) Prihlasovateľ: **PHARMACIA & UPJOHN S. P. A., Milano, IT;**  
(72) Pôvodca: **Muggetti Lorena, Meda, IT;**  
**Colombo Paolo, Milan, IT;**  
**Martini Alessandro, Milan, IT;**  
**Buzzi Giovanni, Milan, IT;**  
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedky fosforečnanu estramustínu a albumínu na parenterálne použitie**

- (57) Anotácia:  
Farmaceutický prostriedok obsahujúci parenterálne prijateľný nosič alebo rozpúšťadlo a fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu k ľudskému albumínu je 1 : 5 až 1 : 0,3. Prostriedok môže byť podávaný ako kombinovaný liečebný program spolu s jednou alebo viacerými chemoterapeutickými látkami. Prostriedky tiež umožňujú, aby fosforečnan estramustínu bol podávaný bez vedľajších účinkov v mieste vpichu.

## Prostriedky fosforečnanu estramustínu a albumínu pre parenterálne použitie

### Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov fosforečnanu estramustínu pre parenterálne použitie a predovšetkým prostriedkov fosforečnanu estramustínu obsahujúcich ľudský albumín pre parenterálne použitie.

### Súčasný stav techniky

Fosforečnan estramustínu (Merck Index, XII. vydanie, č. 3749, 1996) je derivát fosforečnanu 17 $\beta$ -estradiolu a je dobre známy v odbore ako protinádorová látka, ktorá sa bežne používa pri liečení pokročilého adenokarcinómu prostaty.

Liek sa bežne používa orálne, výhodne v dávke 10 až 15 mg/kg/deň. V niektorých prípadoch je prijateľné aj intravenózne podanie.

Napríklad, uvádza sa počiatočné intravenózne podanie fosforečnanu estramustínu, po ktorom nasleduje orálne podávanie. Intravenózne dávky v množstve pre orálne podávanie lieku, napríklad 300 až 600 mg denne sa opakujú počas niekoľkých dní za sebou (pozri, napríklad literárny odkaz, British Journal of Urology, 1977, 73-79; J. Urol. 108: 303-306, 1972; Eur. Clin. Pharmacol. 26(1), 113-119, 1984; Eur. Urol. 1990, 17, 216-218).

Je známe, že fosforečnan estramustínu, tak ako iné dobre známe cytotoxické zlúčeniny používané pri protinádorovom liečení spôsobujú, alebo môžu spôsobiť poškodenie ciev v mieste podania pri parenterálnom, predovšetkým intravenóznom podaní.

Príkladom môžu byť štúdie na pacientoch liečených fosforečnanom estramustínu podávaného vo forme pomalej intra-

venóznei injekcie alebo ako bolus, v množstve 300 mg/deň, ktoré poukázali na prítomnosť tromboflebitídy a miestneho podráždenia na periférnych intravenózných miestach podania.

Tieto nedostatky sa považujú za hlavné obmedzenia pre intravenózne podávanie fosforečnanu estramustínu, čo si vyžaduje u mnohých pacientov centrálné podávanie, a dokonca v niektorých prípadoch aj prerušenie liečby.

Cieľom je minimalizovanie nežiadúcich účinkov spojených s intravenóznym podávaním cytotoxických látok, avšak v odbore je známych len málo takýchto spôsobov.

V prostriedkoch pre parenterálne použitie cytostatických látok sa používajú cyklodextríny, tieto však spôsobujú vredovité lézie. Pozri, napríklad, US Patent č. 5,804,568, Supergen Inc.

V odbore sú známe prostriedky pre intravenózne podávanie fosforečnanu estramustínu s obsahom ľudského albumínu, o ktorých sa uvádza, že po injekcii je prítomných menej lokálnych vedľajších účinkov (pozri, napríklad H. Schutz a spol.; Krankenhauspharmazie, II rok, zv. č. 3, 1988).

#### Podstata vynálezu

Zistili sme, že prostriedky pre parenterálne použitie s obsahom fosforečnanu estramustínu spolu s ľudským albumínom, neočakávane vykazovali optimálnu ochranu pred vedľajšími účinkami, dokonca aj pri nízkych koncentráciách ľudského albumínu, vzhľadom k aktívnej zložke, pri porovnaní s koncentraciou albumínu v predchádzajúcich prostriedkoch.

Predmetom predkladaného vynálezu je preto prostriedok pre parenterálne použitie obsahujúci fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu a ľudským albumínom je 1 : 5 až 1 : 0,3.

Po intravenóznom podaní pacientovi prostriedky podľa predkladaného vynálezu nevyvolávajú v mieste injekcie vredovité poškodenie a ani tromboflebitídu.

V predkladanom vynáleze, pokiaľ nie je inak uvedené, výraz prostriedok obsahujúci fosforečnan estramustínu, ako aktívnu zložku, rozumieme akýkoľvek prostriedok obsahujúci fosforečnan estramustínu buď v kyslej forme, alebo ako farmaceuticky prijateľnú soľ pre parenterálne podanie ako také, napríklad, soľ so zásaditými aminokyselinami alebo s N-metylglukamínom, označovaný tiež ako meglumin. Výhodne je fosforečnan estramustínu vo forme jeho meglumínovej soli.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu, vyššie uvedené prostriedky sú výhodne používané pre intravenózne podávanie. Takéto prostriedky môžu byť podávané pacientom buď ako pomalá injekcia, napríklad počas 30 minút až 3 hodín, alebo ako bolus injekcia, označovaná tiež ako IV (intravenózny) náraz.

Výhodne prostriedky podľa predkladaného vynálezu obsahujú fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu a ľudským albumínom je 1 : 4 až 1 : 0,4.

Najvýhodnejšie je, keď hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu a ľudským albumínom je 1 : 1 až 1 : 0,5.

Okrem toho, že prostriedky predkladaného vynálezu obsahujú malé množstvo potrebného albumínu, poskytujú veľmi výhodný spôsob pre intravenózny prívod fosforečnanu estramustínu, dokonca aj keď sú potrebné vysoké dávky aktívnej zložky.

Ďalším cieľom predkladaného vynálezu je prostriedok pre parenterálne použitie obsahujúci fosforečnan estramustínu, ako jednu infúznú dávku aktívnej zložky viac ako 1 300 mg

v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu ľudským albumínom je 1 : 5 až 1 : 0,3.

Iným výhodným uskutočnením predkladaného vynálezu je prostriedok pre parenterálne použitie s obsahom fosforečnanu estramustínu, ako jednej infúznej dávky aktívnej zložky viac ako 950 mg/m<sup>2</sup> v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu ľudským albumínom je 1 : 5 až 1 : 0,3.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu umožňujú podanie aktívnej látky buď ako samostatnej látky, alebo v kombinácii so známymi protirakovinovými liečbami akými sú rádioterapia alebo chemoterapia v kombinácii s cytostatickými alebo cytotoxickými látkami, antibiotikami, alkylačnými látkami, antimetabolickými látkami, hormónmi, napríklad inhibítormi aromatázy, imunologicky aktívnymi látkami, látkami interferónového typu, inhibítormi cyklooxygenázy (napríklad COX-2 inhibítory), inhibítormi metalomatrixproteázy, inhibítormi telomerázy, inhibítormi tyrozín kinázy, protilátkami voči receptorom pre rastové faktory, protilátkami voči HER, protilátkami voči EGFR, protilátkami voči angiogenéze, inhibítormi farnezyl transferázy, inhibítormi ras-ras signálnej prenosovej cesty, inhibítormi bunkového cyklu, inými cdk5 inhibítormi, látkami viažucimi tubulin, inhibítormi topoizomerázy I, inhibítormi topoizomerázy II a podobne.

Ako je uvedené vyššie, uvedené prostriedky môžu byť podávané v kombinácii s jedným alebo viacerými chemoterapeutickými látkami, prípadne ako lipozomálne prostriedky.

Príkladmi chemoterapeutických látok sú, napríklad, taxan a deriváty taxanu, CPT-11, camptothecin a jeho deriváty, glykozidy antracyklínu, napríklad, doxorubicin, idarubicin



alebo epirubicin, etoposid, navelbin, vinblastin, carboplatin, cisplatin a podobne, prípadne vo forme ich lipozomálnych prostriedkov.

Okrem toho, vyššie uvedené prostriedky môžu byť tiež podávané v kombinácii s inhibítormi proteín kinázy, ako sú, napríklad, deriváty indolinonu uvedené v Sugen medzinárodných patentových žiadostiach WO 96/40116 a WO 99/61422, ktoré sú tu uvedené v literárnych odkazoch.

V tejto správe, prostriedky, ktoré sú predmetom vynálezu môžu byť výhodne podávané v kombinácii s 3-[4-(2-karboxyetyl-3,5-dimetylpyrol-2-yl)metylidenyl]-2-indolinon a 3-[(2,4-dimetylpyrol-5-yl)metylidenyl]-2-indolinon, známejši ako Sugen SU 6668 a SU 5416.

Prostriedky podľa vynálezu môžu byť podávané postupne so známymi protirakovinovými látkami vtedy, keď je nevhodná kombinácia prostriedku.

Preto ďalším predmetom predkladaného vynálezu je výrobok obsahujúci prostriedok pre parenterálne použitie fosforečnanu estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, kde hmotnostný pomer medzi fosforečnanom estramustínu a ľudským albumínom je 1 : 5 až 1 : 0,3 a jednej alebo viacerými chemoterapeutickými látkami, ako kombinovaný prostriedok pre simultánne, oddelené alebo postupné použitie v liečbe rakoviny.

### **Toxikológia**

Pre štúdium miestnej dráždivosti fosforečnanu estramustínu po opakovaných intravenózných podaniach potkanom, v porovnaní s prostriedkom fosforečnanu estramustínu podľa predkladaného vynálezu, bola aktívna látka rozpustená v rôznych rozpúšťadlách ako je voda pre injekcie a ktorý ďalej obsahoval rôzne množstvá ľudského albumínu.

Boli pripravené a testované nasledovné roztoky fosforečnanu estramustínu a ľudského albumínu, ktorých hmotnostný pomer bol 1 : 3,3 a 1 : 0,8.

Použité boli potkany, samci kmeňa Sprague-Dawley, nakoľko sú akceptované ako prediktor toxických zmien u človeka. Na začiatku štúdie boli potkany vo veku 6 týždňov.

Počas 3 dní bol skupine zvierat opakovane podávaný intravenózne fosforečnan estramustínu vo forme megluminovej soli. Potom boli potkany usmrtené: polovica zvierat na štvrtý deň a druhá polovica na piaty deň. Dávka fosforečnanu estramustínu vo všetkých testovaných roztokoch bola 150 mg/kg/deň.

Klinické pozorovania boli zaznamenávané denne. Tromboflebitický vedľajší účinok sa prejavil tmavým modrastým/čiernym sfarbením chvosta počas liečenia.

Skóre zaznamenávajúce sfarbenie chvosta a jeho rozsah, bolo použité pre vyhodnotenie rôznych testovaných roztokov.

Vodný roztok fosforečnanu estramustínu bol považovaný za pozitívnu kontrolu (napríklad, značná toxicita). Voda pre injekcie bola podaná kontrolnej skupine ako negatívna kontrola (to znamená, bez toxických znakov).

Vykonalo sa histologické vyhodnotenie na chvoste potkanov, ktoré boli liečené prostriedkom podľa vynálezu.

Vodný roztok fosforečnanu estramustínu v použitej dávke spôsobil lokálne podráždenia v mieste vpichu už po prvom podaní a značné toxické znaky na konci pokusu.

Prostriedky obsahujúce albumín podľa predkladaného vynálezu nevykázali žiadne toxické znaky, dokonca aj keď prítomný albumín bol vo veľmi nízkych koncentráciách. Histologické hodnotenie chvostov potkanov liečených prostriedkami obsahujúcimi albumín neodhalil žiadne poškodenie pri porovnaní s chvostami kontrolnej skupiny.

Potvrdilo sa, že fosforečnan estramustínu vo vodnom roztoku obsahujúci ľudský albumín, podľa predkladaného vynálezu, vyvolal o mnoho menej miestnych podráždení v porovnaní so samotným vodným roztokom.

Zvlášť výhodné je také podávanie prostriedku fosforečnanu estramustínu podľa vynálezu, že jedna infúzia je podaná len raz za týždeň v maximálnej dávke 4 000 mg alebo 3 500 mg/m<sup>2</sup>. Iné výhodné podávanie jednej infúzie lieku je jedenkrát za dva až štyri týždne.

Pri výbere programu podávania treba brať do úvahy tiež prípadnú súčasnú liečbu, takže potom jeden spôsob môže byť výhodnejší ako druhý. Tieto časové rozvrhy sa môžu opakovať v sérii alebo opakovane.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú vhodné v protinádorovej liečbe, predovšetkým pre liečenie rakoviny prostaty, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny pľúc, rakoviny pankreasu, kolorektálnej rakoviny, rakoviny vaječníkov a rakoviny mozgu.

Prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú pripravené bežnými spôsobmi upravenými pre prípravu farmaceutických foriem pre parenterálne použitie. Zvyčajne sa rozpustí vhodné množstvo fosforečnanu estramustínu, buď vo forme suchého prášku alebo vo forme lyofilizovaného prášku, vo farmaceuticky prijateľnom roztoku pre parenterálne použitie, ktorý je potom zmiešaný s vhodným množstvom ľudského albumínu, buď vo forme suchého prášku alebo ako obchodne dostupný roztok, napríklad ľudský albumín 25 %, 20 % alebo 5 % roztok, ktorý môže byť vhodne zriedený.

Napríklad, vhodné množstvo fosforečnanu estramustínu vo forme vhodnej soli, ako napríklad, N-metylglucamínova soľ, je rozpustené vo vhodnom množstve sterilnej vody alebo v orga-

nickom roztoku dextrózy, napríklad 5 % dextróza vo vode pre intravenózne podanie, a potom je zmiešané s vhodným množstvom ľudského albumínu vo forme prášku.

Vyššie uvedená zmes je potom premiešaná, sterilizovaná a následne lyofilizovaná pomocou bežných postupov.

Takto pripravený lyofilizovaný prostriedok je uskladnený v ampulách pre injekcie; prídanie vhodného množstva sterilnej vody alebo fyziologického roztoku pre parenterálne použitie umožní prípravu konečného prostriedku pre injekčné podanie.

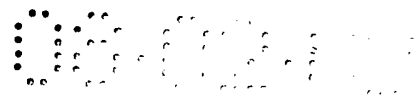
Iná možnosť je, že vhodné množstvo fosforečnanu estramustínu, napríklad ako N-metyl-glukamínova soľ vo forme lyofilizovaného prášku, je pridané do vhodného množstva vody alebo fyziologického roztoku pre parenterálne použitie, ktorý už obsahuje ľudský albumín.

V tomto prípade je výsledný prostriedok pre injekčné podanie pripravený tesne pred použitím rekonštrukciou lyofilizovaného prášku obsahujúceho aktívnu zložku, napríklad N-metyl glukamínovu soľ fosforečnanu estramustínu, v prítomnosti fyziologického roztoku pre parenterálne podanie obsahujúcom vhodné množstvo ľudského albumínu.

Preto ďalším predmetom vynálezu je výrobok obsahujúci fosforečnan estramustínu, alebo jeho soli, v lyofilizovanej forme a fyziologický roztok pre parenterálne použitie obsahujúci ľudský albumín.

Vyššie uvedené spôsoby sú tiež vhodné pre prípravu vysokých dávok prostriedkov fosforečnanu estramustínu pri zachovaní požadovaného hmotnostného pomeru medzi zložkami.

Jednotková dávka prostriedku pre injekčné podanie závisí na koncentrácii aktívnej zložky v roztoku samotnom a samozrejme na objeme ampuly použitej pre prípravu výsledného prostriedku.



Prostriedky podľa predkladaného vynálezu môžu prípadne obsahovať farmaceuticky prijateľné vehikulum pre parenterálne použitie, napríklad laktózu alebo manitol, látky udržiavajúce pH, antioxidačné látky, ochranné látky, prídavné látky pre udržanie tonusu a podobne.

Nasledujú príklady, ktoré sú uvedené za účelom lepšieho znázornenia predkladaného vynálezu bez toho, aby vynález obmedzovali.

#### PRÍKLAD 1

**Prípravok s hmotnostným pomerom fosforečnan estramustínu : albumín = 1 : 3,3**

Fosforečnan estramustínu (300 mg) bol navážený do sklenenej nádoby a pomocou miešania magnetickou miešačkou bol dispergovaný v 5 ml vody. Za miešania bol pridaný do vodnej disperzie aktívnej látky N-metyl-glukamín (120,8 mg) a po niekoľkých minútach sa získal číry roztok. Za stáleho miešania sa potom pridali 4 ml komerčného roztoku ľudského albumínu (25 % koncentrácia).

Získaný roztok bol potom doplnený vodou do výsledného objemu 10 ml tak, aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 30 mg/ml fosforečnanu estramustínu a 100 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 3,3).

Takto pripravený roztok bol sterilizovaný filtráciou a potom testovaný pre zistenie lokálnej cievnej tolerancie na potkanoch.

#### PRÍKLAD 2

Prostriedok popísaný v príklade 1 bol pripravený tiež rozpustením komerčne dostupného Estacyt® lyofilizovaného prostriedku, ktorý obsahuje 300 mg/ampulu aktívnej látky.

Rekonštitúcia prostriedku sa uskutoční použitím 10 ml 100 mg/ml roztoku ľudského albumínu, čím sa získa výsledná koncentrácia 30 mg/ml fosforečnanu estramustínu a 100 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 3,3).

Roztok albumínu môže byť pripravený buď rozpustením vhodného množstva prášku ľudského albumínu vo vode, alebo vhodným riedením komerčného roztoku ľudského albumínu.

#### PRÍKLAD 3

**Prípravok s hmotnostným pomerom fosforečnan estramustínu :  
albumín = 1 : 0,8**

Fosforečnan estramustínu (300 mg) bol navážený do sklenenej nádoby a pomocou miešania magnetickou miešačkou bol dispergovaný v 5 ml vody. Za miešania bol pridaný do vodnej disperzie aktívnej látky N-metyl-glukamín (120,8 mg) a po niekoľkých minútach sa získal číry roztok. Za stáleho miešania sa potom pridal 1 ml roztoku komerčného ľudského albumínu (25 % koncentrácia).

Získaný roztok bol potom doplnený vodou do výsledného objemu 10 ml tak, aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 30 mg/ml fosforečnanu estramustínu a 25 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 0,8).

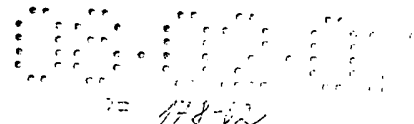
Takto pripravený roztok bol sterilizovaný filtráciou a potom testovaný na potkanoch pre zistenie lokálnej cievnej tolerancie.

#### PRÍKLAD 4

Prostriedok popísaný v príklade 3 bol pripravený tiež rozpustením komerčne dostupného Estracyt® lyofilizovaného prostriedku, ktorý obsahuje 300 mg/ampulu aktívnej látky. Rekonštitúcia prostriedku sa uskutoční použitím 10 ml 25

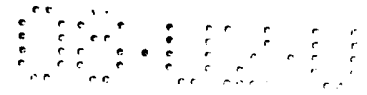
mg/ml roztoku ľudského albumínu, čím sa získa výsledná koncentrácia 30 mg/ml fosforečnanu estramustínu a 25 mg/ml ľudského albumínu (hmotnostný pomer 1 : 0,8).

Roztok albumínu môže byť pripravený buď rozpustením vhodného množstva prášku ľudského albumínu vo vode, alebo vhodným riedením komerčného roztoku ľudského albumínu.



## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje parenterálne akceptovateľný nosič alebo rozpúšťadlo a fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu ku ľudskému albumínu je 1 : 5 až 1 : 0,3.
2. Prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu ku ľudskému albumínu je 1 : 4 až 1 : 0,4.
3. Prostriedok podľa nárokov 1 alebo 2, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu ku ľudskému albumínu je 1 : 1 až 1 : 0,5.
4. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, je jedna infúzna davková forma obsahujúca najmenej 1 300 mg fosforečnanu estramustínu.
5. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, je jedna infúzna davková forma obsahujúca najmenej 950 mg/m<sup>2</sup> fosforečnanu estramustínu.
6. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov pre intravenózne použitie.
7. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že fosforečnan estramustínu je forme farmaceuticky prijateľnej soli pre intravenózne použitie.



8. Prostriedok podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že fosforečnan estramustínu je forme N-metyl glukamínovej soli.

9. Prostriedok podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov pre použitie pri liečení rakoviny.

10. Prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rakovina je rakovina prostaty, rakovina prsníka, melanóm, rakovina pľúc, alebo rakovina mozgu.

11. Výrobok obsahuje:

(i) farmaceutický prostriedok obsahujúci parenterálne prijateľný nosič alebo rozpúšťadlo a fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu ku ľudskému albumínu je 1 : 0,5 až 1 : 0,3, a

(ii) jednu alebo viac chemoterapeutických látok; ako kombinovaný prípravok pre simultánne, oddelené alebo postupné použitie pri liečení rakoviny.

12. Výrobok podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že chemoterapeutická látka voliteľne prítomná vo vnútri lipozómov, je vybratá zo skupiny obsahujúcej taxan, deriváty taxanu, CPT-11, captothecin a jeho deriváty, doxorubicin, idarubicin, epirubicin, etoposid, navelbin, vinblastin, carboplatin, cisplatin, Sugén SU 5416 a Sugén SU 6668.

13. Výrobok podľa nároku 11 pre intravenózne použitie.

14. Výrobok podľa nároku 11 pre použitie pri liečení rakoviny prostaty, rakoviny prsníka, melanómu, rakoviny pľúc, alebo rakoviny mozgu.

15. Prostriedok podľa nároku 6 pre použitie na potlačenie alebo zníženie vedľajších účinkov spojených s intravenóznym podávaním fosforečnanu estramustínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí.

16. Prostriedok podľa nároku 15, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že vedľajšie účinky sú vredovité lézie a tromboflebitída v mieste vpichu.

17. Výrobok obsahujúci fosforečnan estramustínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, vo forme lyofilizovaného prášku, a fyziologický roztok pre parenterálne použitie obsahujúci ľudský albumín.

18. Použitie pre parenterálne podanie vyrobeného lieku fosforečnanu estramustínu v zmesi s ľudským albumínom, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že hmotnostný pomer fosforečnanu estramustínu ku ľudskému albumínu je 1 : 5 až 1 : 0,3.

19. Použitie podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že liek je určený pre intravenózne podanie.

Medzinárodná predbežná správa o prieskume PCT/EP00/07678

V. Odôvodnený posudok podľa pravidla 35(2), ktorý sa týka novosti, vynálezeckého kroku a priemyselnej použiteľnosti; citácie a vysvetlivky, ktoré zdôvodňujú tento posudok:

1. Posudok

novosť	nároky 1-14, 18, 19	ÁNO
	nárok 17	NIE
vynálezecký krok	nároky žiadne	ÁNO
	nároky 1-14, 18, 19	NIE
priemyselná využiteľnosť	nároky 1-19	ÁNO
	nároky žiadne	NIE

Citácie a vysvetlivky:

III

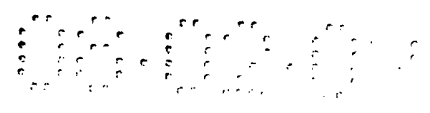
1. Predmet nárokov 15 a 16 *nie je jasný* nakoľko je definovaný *ako sa má dosiahnuť výsledok* a nie technickými znakmi, čo by mali byť požiadavky podľa pravidla 6.3a a článku PCT. Posudzovanie sa nemôže týkať nárokov 15 a 16.

IV

2. Literárne odkazy sa vzťahujú na nasledovné dokumenty:

D1: Hartmut Schutz a spol.: Estramustin i.v.: Optimale Applikationsweise zur Verhütung von Venenwandschäden. Krankenhauspharmazie, zv. 9, č. 3, 1988.

D2: WO 84 02270 A



### 3. Novosť

3.1 Dokument D1 popisuje, že prípravky pre intravenózne podanie fosforečnanu estramustínu obsahujúce ľudský albumín sú vhodné pre predchádzanie poškodenia ciev v mieste vpichu podania fosforečnanu estramustínu (napríklad: ~0,3 g estramustínu : ~2 g albumínu = 1 : 6,6).

3.2 Podľa príkladu uvedeného v D1, ktorý samozrejme obsahuje lyofilizovaný prášok estramustínu, D1 škodí novosti nároku 17 (pozri tiež Časť VIII).

3.3 Nakoľko pomer estramustínu k albumínu definovaný v predkladaných patentových nárokoch (s výnimkou nároku 17) nebol ešte uvedený v dostupnej literatúre, nároky 1-14, 18 a 19 možno považovať, že obsahujú novosť. (Nároky 15 a 16 neboli hodnotené).

### 4. Vynálezecký krok

4.1 *Problém, ktorý rieši predkladaný vynález je predchádzanie poškodeniu ciev (tromboflebitída, lokálne podráždenie) v spojení s intravenóznym podaním estramustínu.*

*Riešenie v predkladanej žiadosti spočíva v prostriedkoch obsahujúcich fosforečnan estramustínu v zmesi s ľudským albumínom v hmotnostnom pomere 1 : 5 až 1 : 0,3 (čo možno najmenšie množstvo albumínu).*

*V D1, ktorý je najbližší, už bol vyriešený tento problém spoločným podávaním fosforečnanu estramustínu a ľudského albumínu, kde pomer (pozri príklady, 150/300 mg estramustínu) je veľmi blízky predkladanej žiadosti.*

Rozdiel medzi D1 a predkladanou žiadosťou je teda v množstve albumínu, ktorý je v predkladanej žiadosti výrazne znížený. Takže predkladaná žiadosť poskytuje ďalší prostriedok (alternatívne riešenie), ktorý je v skutočnosti veľmi podobný riešeniu v predchádzajúcej literatúre a neobsahuje žiaden neočakávaný účinok alebo prekvapivú vlastnosť. Preto sa zdá, že vynálezecký krok nepredstavuje pomer estramustínu k albumínu, čo uvádza predkladaná žiadosť.

4.2 D2 popisuje častice (napríklad vyrobené z albumínu), na ktoré je naviazaný estramustín a voliteľná protirakovinová látka (napríklad doxorubin, vinblastin).

Pre odborníka môže byť samozrejماً kombinácia ďalšej chemoterapeutickej látky (nároky 11 až 14) a prostriedku podľa predkladanej žiadosti - už obsahujúceho protirakovinovú látku, estramustín.

Predmet predkladaných nárokov 1 až 14, 18 a 19 neobsahuje vynálezecký krok.

## 5. Priemyselná využiteľnosť

5.1 Nároky 1 až 8 a 15 až 17 spĺňajú požiadavky pre priemyselnú využiteľnosť.

5.2 Pre hodnotenie, či nároky 9 až 14, 18 a 19 obsahujú priemyselnú využiteľnosť neexistujú jednotné kritéria PCT. Patentovateľnosť môže tiež závisieť od formulovania nárokov. EPO napríklad nepozná ako priemyselne využiteľný predmet nárokov týkajúci sa použitia zlúčeniny pre liečenie, ale môže pripustiť nároky pre známu zlúčeninu pri jej prvom použití pre liečenie a pre použitie takejto zlúčeniny pre výrobu lieku pre nové liečenie.