

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1007386

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1007386

22 Ingediend: 29.10.97

51 Int.Cl.⁶
A61K31/445

30 Voorrang:
30.10.96 US 29850
10.03.97 US 40260
29.11.96 GB 9624800

41 Ingeschreven:
08.05.98

47 Dagtekening:
14.05.98

45 Uitgegeven:
01.07.98 I.E. 98/07

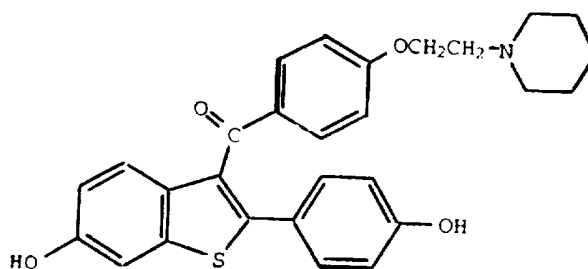
73 Octrooihouder(s):
Eli Lilly and Company te Indianapolis, Indiana,
Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
Fredric Jay Cohen te Indianapolis, Indiana (US)
Joan Ellen Glusman te Indianapolis, Indiana
(US)
Ronald Keith Knickerbocker te Indianapolis,
Indiana (US)
Nikolaus Thomas Nickelsen te Bad Soden (DE)
Teri Janine Scott te Carmel, Indiana (US)
Robert Stephen Eckert te Indianapolis, Indiana
(US)

74 Gemachtigde:
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

54 Werkwijzen ter voorkoming van borstkanker.

57 Beschreven wordt een werkwijze ter voorkoming van borstkanker, welke werkwijze omvat het toedienen gedurende een voldoende tijdsperiode aan een persoon, die dit behoeft, van een doelmatige hoeveelheid van een verbinding met de formule van het formuleblad, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan. Deze doelmatige hoeveelheid ligt tussen ongeveer 30 tot ongeveer 200 mg/dag. De toedieningsperiode bedraagt bij voorkeur ten minste zes maanden.



NL C 1007386

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Korte aanduiding: Werkwijzen ter voorkoming van borstkanker

Borstcarcinoom of kanker is een belangrijk medisch probleem voor vrouwen dat begint in het derde decennium van hun leven en zich voortzet in de ouderdom. Momenteel wordt geschat dat in de Verenigde Staten vrouwen een kans van 1 op 5 8 hebben voor het ontwikkelen van de ziekte in hun leven (tot de leeftijd van 80), terwijl één op achtentwintig vrouwen een kans tijdens het leven bezitten om te overlijden aan borstkanker (Harris et al., Ed. Diseases of the Breast, 1996: blz. 159-168). Carcinoom van de borst is de derde meest gebruikelijke kanker, en de meest gebruikelijke kanker bij vrouwen. 10 Het is een belangrijke oorzaak van sterfte bij vrouwen, alsmede een oorzaak van werkloosheid, psychologisch trauma, en verlies aan inkomen. Borstcarcinoom is de tweede meest gebruikelijke oorzaak van dood door kanker bij vrouwen in de 15 Verenigde Staten, en voor vrouwen tussen de leeftijd van 15 en 54, de voornaamste oorzaak van met kanker verbonden dood (Forbes, Seminars in Oncology, vol. 24(1), suppl. 1, 1997: blz. S1-20-S1-35). Indirect effecten van de ziekte dragen eveneens bij aan de sterfte door borstkanker waaronder 20 gevolgen van vergevorderde ziekte, zoals metastasen tot de beenderen of hersenen. Complicaties die ontstaan door beenmergonderdrukking, stralingsfibrose en neutropenische sepsis, neveneffecten van therapeutische ingrepen, zoals chirurgie, straling, chemotherapie, of beenmergtransplantatie 25 - dragen eveneens bij aan de morbiditeit en mortaliteit door deze ziekte.

De epidemiologie van deze ziekte is, hoewel het onderwerp van intensief onderzoek, nog steeds slecht begrepen. Er schijnt een belangrijke genetische component te zijn die 30 enkele vrouwen voorbestemt om de ziekte op te lopen. Toch is het niet duidelijk of deze genetische component oorzakelijk of vrijblijvend is voor de ziekte, of alleen voorspellend voor het ziekteproces. Hoewel het reeds lange tijd bekend was dat borstcarcinoom vaker voorkomt in sommige families, is een 35 dergelijke analyse niet altijd voorspellend voor het optreden van de ziekte bij andere leden van de familie en is van

weinig waarde voor het voorspellen van de invloed daarvan in de algehele populatie. Momenteel wordt geschat dat slechts 5% van alle borstkankers ontstaat door een genetische voorbeschikking (Harris et. al., Ed. Disease of the Breast, 1996: blz. 159-168).

Uitgebreid klinisch en farmacologisch onderzoek is uitgevoerd in een poging om het verband op te helderen tussen het hormoon oestrogeen, en de oorzaak en het aanwezig blijven van borstcarcinoom. Risicofactoren voor de ziekte zijn voornamelijk verbonden met de duur van de cumulatieve blootstelling aan oestrogeen van een vrouw en omvatten: leeftijd bij de eerste menstruatie, de pariteit, leeftijd tijdens de eerste volledige zwangerschap, en menopauze. Hoewel veel bekend is omtrent het verband van oestrogeen bij het in stand houden van de ziekte en het belang van oestrogenafhankelijkheid met betrekking tot endocrine behandeling van de ziekte, bestaat er een belangrijke controverse over de rol van oestrogeen in de pathogenese van deze ziekte, d.w.z., of oestrogeen een oorzakelijk middel is (initiator), of een verplichte cofactor (promotor) in het proces van carcinogese is.

Oestrogeen, dat 17- β -estradiol, estron, en hun werkzame metaboliëten bevat, is een belangrijk geslachtsgebonden hormoon bij vrouwen, maar daarnaast schijnt het een belangrijk homeostatisch hormoon bij zowel mannen als vrouwen tijdens hun volwassen leven te zijn. Alle mensen hebben een bepaalde hoeveelheid endogeen oestrogeen. Toch ontwikkelt de grote meerderheid van de mensen geen borstcarcinoom, wat een positie ondersteunt dat oestrogeen, op zichzelf, niet een initiator van carcinogese is, zoals het geval is met een chemisch of omgevingscarcinogeen. Voorst ondervinden vrouwen, wanneer zij de menopauze doorlopen met het bijkomende verlies van endogene oestrogeenproductie door de eierstok, niet een evenredige vermindering in hun kans om deze ziekte op te lopen. Afgezien van een persoonlijke geschiedenis van borstkanker is in feite leeftijd de enige grootste risicofactor voor het ontwikkelen van deze ziekte. Borstkanker is

zeldzaam bij vrouwen jonger dan 20 jaar, doch dit risico neemt snel toe met de leeftijd. In vergelijking met het risico van een 20 jaar oude vrouw voor het ontwikkelen van borstkanker bezit een vrouw met een leeftijd van 40 tot 49
 5 een 40-voudige toename in de kans, een vrouw met een leeftijd van 50 tot 59 een 60-voudige toename, en een vrouw boven de leeftijd van 60 bezit een kans die 90-voudig hoger is dan die van haar jongere tegenpool (Forbes, Seminars in Oncology, vol. 24(1), Suppl. 1, 1997: blz. S1-20-S1-35).

10 Hormoonvervangingstherapie (HRT) wordt vaak aanbevolen voor postmenopausale en perimenopausale vrouwen om menopausale symptomen te verlichten en het risico van hart- en vaatziekten, osteoporose, en andere ernstige nawerkingen van langdurig oestrogeentekort te verminderen. Vanwege algemeen
 15 aanvaarde gegevens over de directe effecten van cumulatieve oestrogeenblootstelling gedurende het leven en de kans op borstkanker bestaat er echter een levendig debat over het vermogen van hormoonvervanging om het risico voor het ontwikkelen van borstcarcinoom bij een vrouw te vergroten.
 20 Hoewel kortetermijn-HRT (minder dan 5 jaren) verbonden is met minimale of geen toename in de kans, rapporteren epidemiologische studies en meta-analyses van langetermijn-HRT gebruik (tussen 5 en 7 jaren) toenames in de kans op het ontwikkelen van borstkanker van 35% tot 75% (Grady et. al., Hormone
 25 Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women., Ann Intern Med, 117: blz. 1016-1037, 1992).

Theorieën en bewijs met betrekking tot de rol van oestrogeen in de pathogenese van deze ziekte zijn complex. Experimentele modellen van borstcarcinoom bij ratten vereisen
 30 de toediening van een carcinogeen voor tumoropwekking (tumorigenese), terwijl oestrogeen zich gedraagt als een promotor (in plaats van een initiator) van dit proces. Ovariectomie, in deze diermodellen, zal dit proces van chemisch-opgewekte carcinogenese hinderen. Bij mensen is
 35 echter het tijdstip van de carcinogene gebeurtenis onbekend. Wat bekend is, is dat vrouwen die een vroegtijdige menopauze bezitten of medische of chirurgische ovariectomie hebben

ondergaan voor de leeftijd van 40 jaar, een ongeveer 50%'s vermindering zullen hebben in de kans op borstkanker in vergelijking met vrouwen die een natuurlijke menopauze ondergaan op de leeftijd van 50 jaar (Harris, et. al., Ed. Diseases of the Breast, 1996: blz. 159-168). Het is derhalve logisch dat benaderingen voor het voorkomen van borstkanker zich zullen richten op de vermindering van levenslange oestrogeenblootstelling. Dit kan worden verkregen door farmacologisch opgewekte oestrogeenonthouding, door de toediening van een middel dat de productie en/of werking van oestrogeen ergens langs de hypothalamus-hypofyse-geslachtsklieras zal blokkeren. Het is echter problematisch om het mogelijke succes van het voorkomen van borstkanker, de novo, of anders, met middelen van deze aard te extrapoleren.

In tegenstelling tot de complexe rol van oestrogeen in de pathogenese van deze ziekte, en ondanks een zich continu ontwikkelende hoeveelheid gegevens, zijn aanzienlijke vooruitgangen geboekt in ons begrip van de effecten van oestrogeen in het kader van vastgesteld borstcarcinoom. Oestrogeen is een groeifactor voor de meeste borstkankercellen in de vroege stadia van de ziekte. De snel delende cellen zijn gevoelig voor de effecten daarvan door middel van de oestrogeenreceptor. Het is eveneens vastgesteld, hoewel niet goed begrepen, dat op enig punt tijdens het verloop van dit ziekteproces, getransformeerde (kanker) cellen vaak hun gevoeligheid verliezen voor de bevorderende effecten van oestrogeen. Eventueel worden een groot aantal carcinoomcellen onafhankelijk van oestrogeen voor de groei en verliezen hun reactievermogen op een op hormonen gebaseerde therapie, die grofweg omvat: de GNRH-agonisten, "anti-oestrogenen", progestinen, en androgenen.

Enorm voordeel in de behandeling van borstkanker werd verkregen met de komst en uitgebreide toepassing van op hormonen gebaseerde therapeutische ingrepen. De meest uitgebreid toegepaste endocrine therapie is tamoxifen. Het overlevingsgetal na 5 jaar voor vrouwen met borstcarcinoom is dramatisch verbeterd met deze therapie; geen extra

voordeel of overlevingsvoordeel werd echter verkregen door de therapie voort te zetten met meer dan 5 jaar. In feite geven gegevens ~~ten~~ afname in ziekte-vrije overleving alsmede totale overleving aan, met meer dan 5 jaar gebruik van tamoxifen (NSABP B-14 Proefneming; Fisher et al. Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Nodes and Oestrogeen Receptor-Positive Tumors, J. Natl. Canc. Inst. vol. 88)(21):blz. 1529-1542, 1996). Helaas gaat tamoxifen eveneens gepaard met belangrijke nadelige effecten zoals: een aanzienlijk toegenomen frequentie van veneuze thromboembolie, aanzienlijke grotere frequentie van vasomotorsymptomen of warmteopvliegingen (van 16-67%), cataractvorming, en DNA-additieproductvorming die, hoewel niet klinisch vastgesteld, nog steeds zorg geeft omtrent de mogelijkheid van hepatocellulair carcinoom (experimenteel waargenomen in diermodellen). De meest ernstige gebeurtenis is echter het oestrogene effect van tamoxifen in de baarmoeder die endometriale hyperplasie en een aanzienlijke toename in de frequentie van endometriale carcinomen veroorzaakt (een 3- tot 4-voudige toename in de kans na 5 jaar toediening van tamoxifen) (Goldhirsch et al., Endocrine Therapies of Breast Cancer, Sem. in Onc., vol. 23 (4), blz. 494-505, 1996). Om deze reden en het ontbreken van verbetering in overlevingsvoordeel met langdurig gebruik van tamoxifen, is momenteel de tamoxifentherapie voor langer dan 5 jaar gecontraïndiceerd.

Gegevens suggereren dat met langdurige blootstelling aan tamoxifen, borsttumorcellen wijzigingen ondergaan die tot gevolg heeft dat ze weerstand ontwikkelen voor de anti-oestrogene effecten daarvan, en anders reageren op de oestrogene eigenschappen daarvan (Santen, Editorial: Long Term Tamoxifen Therapy: Can an Antagonist become an Agonist?, J. Clin. Endo. & Metab., vol. 81(6), blz. 2027-2029, 1996). Veranderingen in elke trap in de oestrogeenreceptorsignalerende weg kunnen verantwoordelijk zijn voor het mechanisme van de ontwikkeling van weerstand voor tamoxifentherapie, waarvan enkele geen kruisweerstand veroorzaken voor andere

hormoontherapieën en waarvan enkele leiden tot het volledig ontbreken van reactie op endocrine therapie van welk type dan ook. Eén mechanisme voor tamoxifenresistentie is toegeschreven aan de geleidelijke ontwikkeling van de carcinoomcellen van oestrogeenafhankelijkheid naar oestrogeenonafhankelijkheid (oestrogeenreceptor positieve cellen worden oestrogeenreceptor negatief). Zelfs met de meest moderne, beschikbare combinaties van behandelingsmodaliteiten (chirurgie, straling en/of chemotherapie) is de lange-termijn prognose voor patiënten slecht, in het bijzonder wanneer metastatische ziekte aanwezig is. Er is duidelijk een grote behoefte aan verbeterde therapieën en, wellicht het meest belangrijke, een kritische noodzaak voor het voorkomen van de ziekte in eerste instantie (de novo, of primaire preventie).

Hoewel tamoxifen uitgebreid is bestudeerd en doelmatig is gebleken in het kader van vastgestelde ziekte, zijn er geen volledige, grootschalige, toekomstige, op placebo gecontroleerde, klinische proefnemingen die zich richten op het mogelijk gebruik van deze verbinding voor primaire preventie van borstkanker. Er bestaan studies die aangeven dat vrouwen met een geschiedenis van kanker in één borst en behandeld met tamoxifen, een verminderde frequentie bezitten voor het optreden van tumor in de contralaterale borst. Hoewel dit zou kunnen worden geïnterpreteerd als een type van preventie van de ziekte, is het niet duidelijk of dit een antimetastatisch effect of een de novo remming van de ziekte is. Begrip van een dergelijk onderscheid in het biologische mechanisme is zeer belangrijk om te trachten om het de novo begin van de ziekte te onderzoeken bij gezonde vrouwen met geen bijzondere geschiedenis of risicofactor voor borstcarcinoom.

De laatste 10 jaar is ervoor gepleit dat de "anti-oestrogeen" therapie, in het bijzonder het gebruik van tamoxifen, moet worden bestudeerd op het vermogen daarvan om de novo borstcarcinoom te voorkomen. Gedeeltelijk vanwege het gebrek aan bewijs van een voordeel, en de bekende en mogelijke giftigheden van tamoxifen, zijn echter geen toekomstige

preventieproeven uitgevoerd bij gezonde vrouwen. Onlangs zijn twee van dergelijke preventieproefnemingen voorgesteld en elke proefneming was het onderwerp van een aanzienlijke controverse. Als resultaat werd geacht dat de in het Verenigd Koninkrijk te verrichten proefneming een ongunstige risico tot voordeel verhouding zou hebben en werd niet verricht. Evenzo stelden in Italië veiligheidseisen met betrekking tot het optreden van endometriale kankers verplicht dat tamoxifen preventiestudies alleen werden uitgevoerd bij vrouwen die hysterectomieën hadden ondergaan. In de Verenigde Staten echter werd een dergelijke proefneming gedaan onder de auspiciën van het National Cancer Institute. Als erkenning van de controversiële analyse van dergelijke proefnemingen, en de enorme monstergrootte die anders vereist zou zijn, is de Amerikaanse proefneming beperkt tot alleen vrouwen die een hoog risico bezaten voor het ontwikkelen van de ziekte en omvatten zowel pre- als postmenopausale vrouwen (jonge vrouwen moeten een risicobeoordeling hebben gehad die gelijkwaardig is aan die van een 60 jaar oude vrouw voor geschiktheid voor de studie). De resultaten van deze proefneming zullen gedurende ten minste 3 jaar niet beschikbaar zijn. (Voor verdere informatie met betrekking tot de argumenten voor het mogelijke gebruik van tamoxifen als chemopreventief middel in borstcarcinoom, klinisch ontwerp en definitie van hoog risicovermogen; zie: "Breast Cancer Prevention Study: Are Healthy Women Put at Risk by Federally Funded Research?", Transcript of the Hearing Before the Human Resources and Intergovernmental Relations Subcommittee of the Committee on Governmental Operations, House of Representatives of the One Hundred Second Congress, Second Session, October 22, 1992 [ISBN 0-16-044316-4] en daarin geciteerde referenties en verklaring).

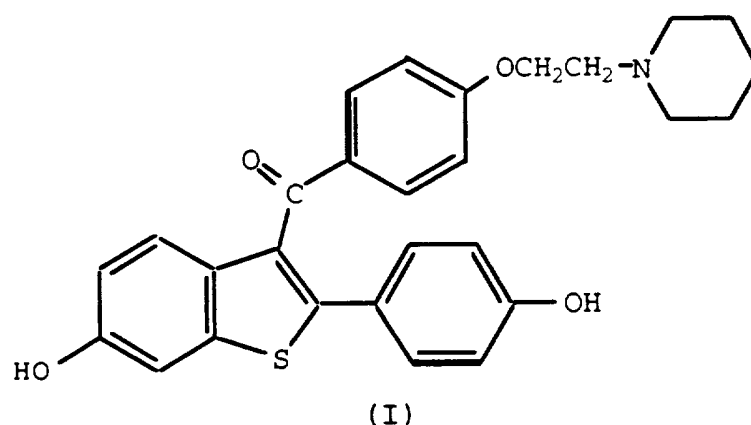
Omdat het oogmerk van ziektepreventie is het beschermen van vrouwen tegen de carcinogene gebeurtenis (of het optreden van aan kanker voorafgaande lesies) en de daaropvolgende bevordering of voortgang voor invasieve ziekte (kanker), is langdurig gebruik van een preventief therapeutisch middel

noodzakelijk (Kelloff et. al., Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs that Prevent Cancer, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, vol. 4, blz. 1-10, 1995). Dit zou vereisen dat de therapie uitzonderlijk goed
 5 moet worden verdragen, met een uitzonderlijk veiligheidsprofiel en minimale neveneffecten. Raloxifen is bestudeerd bij meer dan 12.000 personen. Uitgebreide geïntegreerde gegevens uit klinische proeven van fase III voor raloxifen voor het voorkomen of de behandeling van osteoporose bij postmenopau-
 10 sale vrouwen zijn geanalyseerd op veiligheid. Wanneer alle doseringen van raloxifen worden geïntegreerd, omvatte deze analyse meer dan 12.158 patiënt-jaren blootstelling aan raloxifen. Raloxifen is bijzonder goed verdraagbaar gebleken, bezit een ruime therapeutische index, en een minimaal bewijs
 15 van acute of chronische giftigheid, gebaseerd op bijna 3 jaren klinische ervaring. De nadelige effecten die zijn verbonden met het langetermijn gebruik van tamoxifen doen, in vergelijking, duidelijke zorgen ontstaan over de geschiktheid daarvan voor toepassing als chemopreventief middel
 20 (Grainger et. al., Tamoxifen: Teaching an Old Drug New Tricks, Nat. Med., vol. 2(4), blz. 381-385, 1996).

Momenteel bestaat er geen aangetoonde, doelmatige preventietherapie voor de novo borstcarcinoom. Voorts zijn er geen onderzoeken gaande of worden overwogen ter
 25 voorkoming van borstcarcinoom bij vrouwen in de algemene populatie die geen bijzondere toegenomen kans op het ontwikkelen van borstkanker bezitten. Er bestaat duidelijk een grote behoefte aan borstkankerpreventietherapie die nuttig is voor de gehele populatie, waaronder personen met een hoog
 30 risico, alsmede personen met geen bijzonder toegenomen risico, en die zowel mannen als vrouwen omvat.

De onderhavige uitvinding verschaft werkwijzen ter voorkoming van borstkanker, waaronder de novo borstkanker.

De uitvinding is gericht op een werkwijze ter voorkoming
 35 van borstkanker bij een mens die omvat het toedienen aan de mens gedurende een voldoende periode van een doelmatige dosering van een verbinding met formule



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

Voorts heeft de uitvinding betrekking op gevormde
 5 voorwerpen die verpakkingsmateriaal en een farmaceutisch
 middel aanwezig in het verpakkingsmateriaal omvatten, waarbij
 het verpakkingsmateriaal een etiket omvat dat aangeeft dat
 het farmaceutische middel kan worden toegediend ter voorkom-
 10 ming van borstkanker, waarbij het farmaceutische middel een
 verbinding met formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar
 zout of solvaat daarvan is.

Fig. 1 geeft het percentage van het optreden van
 borstkanker in met placebo en met raloxifenhydrochloride
 behandelde patiënten in met placebo gecontroleerde studies
 15 weer.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de
 ontdekking dan verbindingen met formule I nuttig zijn voor
 het voorkomen van borstkanker. De volgens deze uitvinding
 verschaftte werkwijzen worden in praktijk gebracht door
 20 toediening aan een mens die dit behoeft van een dosering
 gedurende een voldoende periode, van raloxifen of een
 farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, die
 doelmatig is om borstkanker te voorkomen.

De uitdrukking "voorkomen", indien toegepast tezamen
 25 met borstkanker, omvat het verminderen van de waarschijnlijk-
 heid van een mens om borstkanker op te lopen of te ontwikke-
 len. De uitdrukking omvat niet het behandelen van een patiënt
 die is gediagnostiseerd met borstkanker.

De uitdrukking " de novo", zoals toegepast in de onderhavige uitvinding, betekent het gemis aan transformatie of metamorfose van normale borstcellen in kankervormige of kwaadaardige cellen in eerste instantie. Een dergelijke
5 transformatie kan plaatsvinden in stadia in dezelfde of dochtercellen via een evolutieproces of kan plaatsvinden in een enkele, onmisbare gebeurtenis. Dit de novo proces is een proces dat zich onderscheidt van dat van metastase, kolonisatie, of verspreiding van reeds getransformeerde of kwaadaar-
10 dige cellen vanaf de primaire tumorplaats naar nieuwe locaties. De uitdrukking "de novo" is verbonden met primaire preventie. De uitvinding heeft eveneens betrekking op de toediening van een verbinding met formule I aan een patiënt die een verhoogd risico voor het ontwikkelen van borstkanker,
15 de novo of anderszins, bezit.

Een persoon die geen bijzonder risico bezit voor het ontwikkelen van borstkanker is iemand die de novo borstkanker kan ontwikkelen, geen aanwijzing of veronderstelling bezit van de kans op de ziekte boven het normale risico, en die
20 nooit een diagnose van het hebben van de ziekte bezat. De grootste risicofactor die bijdraagt aan de ontwikkeling van borstcarcinoom is een persoonlijke geschiedenis van borstkan-ker, zelfs wanneer er geen aanwijzing van restziekte is, een persoon 5 jaar of meer na behandeling voor de ziekte is, en
25 de persoon een "borstkankeroverlevende" wordt geacht te zijn. Een ander algemeen aanvaarde risicofactor is familiegeschiedenis van de ziekte.

Raloxifen, dat het hydrochloridezout van de verbinding met formule I is, bleek te binden aan de oestrogeenreceptor
30 en werd oorspronkelijk gedacht een molecuul te zijn waarvan de functie en farmacologie die van een "anti-oestrogeen" was. Raloxifen blokkeert inderdaad de werking van oestrogeen in enkele weefsels; in andere echter activeert raloxifen dezelfde genen als oestrogeen, vertoont een soortgelijke
35 farmacologie, en gedraagt zich als een oestrogeen agonist, bijvoorbeeld in het skelet en op serumlipiden. Het unieke profiel dat raloxifen vertoont en verschilt van dat van

oestrogeen, en andere "anti-oestrogenen" wordt nu geacht te wijten te zijn aan de unieke activering en/of onderdrukking van verschillende genfuncties door het raloxifen-oestrogeen-receptorcomplex in tegenstelling tot de activering en/of
5 onderdrukking van genen door het oestrogeen-oestrogeen-receptorcomplex. Hoewel derhalve raloxifen en oestrogeen dezelfde receptor benutten en beconcurreren, wordt de farmacologische uitkomst van genregulatie van de twee niet gemakkelijk voorspeld en is voor elk uniek.

10 In het algemeen wordt de verbinding geformuleerd met gebruikelijke excipiëntia, verdunningsmiddelen of dragers, en samengeperst tot tabletten of geformuleerd als elixers of oplossingen voor geschikte orale toediening, of toegediend op intramusculaire of intraveneuze wijzen. De verbindingen
15 kunnen transdermaal of intravaginaal worden toegediend, en kunnen worden geformuleerd als doseringsvormen met aanhoudende afgifte, parenterale vormen, depotvormen en dergelijke.

De in de werkwijzen van de onderhavige uitvinding toegepaste verbindingen kunnen worden gevormd volgens
20 vastgestelde procedures, zoals die welke nader zijn beschreven in de Amerikaanse octrooischriften nrs. 4 133 814, 4 418 068, 4 380 635, 5 629 425, Britse octrooiaanvraag 2 293 602, die op 3 maart 1996 is gepubliceerd, en de op 28 februari 1995 ingediende Europese octrooiaanvraag 95 301291
25 die op 6 september 1995 is gepubliceerd, die alle als hier ingelast worden beschouwd. In het algemeen begint de werkwijze met een benzo[b]thiofeen, dat een 6-hydroxylgroep en een 2-(4-hydroxyfenyl)groep bezit. De hydroxylgroepen van de uitgangsverbinding worden beschermd, positie 3 wordt geacy-
30 leerd, en van het product de bescherming verwijderd ter vorming van de verbindingen met formule I. Voorbeelden van de bereiding van dergelijke verbindingen zijn gegeven in de hierboven genoemde Amerikaanse octrooischriften en Britse aanvraag.

35 De in de werkwijzen volgens de uitvinding toegepaste verbindingen vormen farmaceutisch aanvaardbare zuur- en base-additie-zouten met een groot aantal organische en anorganische

zuren en basen en omvatten de fysiologisch aanvaardbare zouten die vaak worden toegepast in de farmaceutische chemie. Dergelijke zouten maken eveneens deel uit van de uitvinding. Kenmerkende anorganische zuren die worden toegepast ter

5 vorming van dergelijke zouten omvatten chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, salpeterzuur, zwavelzuur, fosforzuur, hypofosforzuur en dergelijke. Zouten die zijn afgeleid van organische zuren, zoals alifatische mono- en dicarbonzuren, fenyl-gesubstitueerde alkaanzuren, hydroxy-

10 alkaanzuren en hydroxyalkaandizuren, aromatische zuren, alifatische en aromatische sulfonzuren, kunnen eveneens worden toegepast. Dergelijke farmaceutisch aanvaardbare zouten omvatten derhalve acetaat, fenylacetaat, trifluoracetaat, acrylaat, ascorbaat, benzoaat, chloorbenzoaat, dinitro-

15 benzoaat, hydroxybenzoaat, methoxybenzoaat, methylbenzoaat, o-acetoxybenzoaat, naftaleen-2-benzoaat, bromide, isobutyraat, fenylbutyraat, β -hydroxybutyraat, butyne-1,4-dioaat, hexyne-1,4-dioaat, capraat, caprylaat, chloride, cinnamaat, citraat, formiaat, fumaraat, glycollaat, heptano-aat,

20 hippuraat, lactaat, malaat, maleaat, hydroxymaleaat, malonaat, mandelaat, mesyfaat, nicotinaat, isonicotinaat, nitraat, oxalaat, ftalaat, tereftalaat, fosfaat, monowaterstoffosfaat, diwaterstoffosfaat, metafosfaat, pyrofosfaat, propiolaat, propionaat, fenylpropionaat, salicylaat, seba-

25 caat, succinaat, suberaat, sulfaat, bisulfaat, pyrosulfaat, sulfiet, bisulfiet, sulfonaat, benzeensulfonaat, p-broombenzeensulfonaat, chloorbenzeensulfonaat, ethaansulfonaat, 2-hydroxyethaansulfonaat, methaansulfonaat, naftaleen-1-sulfonaat, naftaleen-2-sulfonaat, p-tolueensulfonaat,

30 xyleensulfonaat, tartraat, en dergelijke. Een zout dat de voorkeur verdient is het hydrochloridezout.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten worden in het bijzonder gevormd door een verbinding met formule I te laten reageren met een equimolaire of overmaat hoeveelheid

35 zuur. De reactiemiddelen worden in het algemeen bij elkaar gevoegd in een wederzijds oplosmiddel zoals diethylether of benzeen. Het zout slaat normaal neer uit de oplossing binnen

ongeveer 1 uur tot 10 dagen en kan worden geïsoleerd door affiltreren of het oplosmiddel kan worden afgestript met bekende middelen.

Basen die gewoonlijk worden toegepast voor de vorming
5 van zouten omvatten ammoniumhydroxide en alkali- en aardalka-
limetaalhydroxiden, carbonaten, alsmede alifatische en
primaire, secundaire en tertiaire amines, alifatische
diamines. Basen die in het bijzonder nuttig zijn in de
bereiding van additiezouten omvatten natriumhydroxide,
10 kaliumhydroxide, ammoniumhydroxide, kaliumcarbonaat, methyl-
amine, diethylamine, ethyleendiamine en cyclohexylamine.

De farmaceutisch aanvaardbare zouten bezitten in het
algemeen verbeterde oplosbaarheidskarakteristieken in
vergelijking met de verbinding waarvan zij zijn afgeleid, en
15 zijn derhalve vaker geschikt voor het formuleren als vloeistoffen of emulsies.

Farmaceutische formuleringen kunnen worden vervaardigd
volgens in de techniek bekende procedures. De verbindingen
kunnen bijvoorbeeld worden geformuleerd met gebruikelijke
20 excipiëntia, verdunningsmiddelen of dragers, en gevormd tot
tabletten, capsules, suspensies, poeders, en dergelijke.
Voorbeelden van excipiëntia, verdunningsmiddelen en dragers,
die geschikt zijn voor dergelijke formuleringen omvatten de
volgende: vulstoffen en toevoegsels zoals zetmeel, suikers,
25 mannitol, en kiezelzuurderivaten; bindmiddelen zoals carboxy-
methylcellulose en andere cellulosederivaten, alginaten,
gelatine, en polyvinylpyrrolidon; bevochtigingsmiddelen zoals
glycerol; desintegratiemiddelen zoals calciumcarbonaat en
natriumbicarbonaat; middelen voor het vertragen van het
30 oplossen zoals paraffine; resorptieversnellers zoals quater-
naire ammoniumverbindingen; oppervlakte-actieve middelen
zoals cetylalcohol, glycerolmonostearaat; absorberende
dragerelementen zoals kaolien en bentoniet; en smeermiddelen zoals
talk, calcium en magnesiumstearaat, en vaste polyethylglyco-
35 len.

De verbindingen kunnen eveneens worden geformuleerd als
elixiers of oplossingen voor gemakkelijke orale toediening of

als oplossingen die geschikt zijn voor parenterale toediening, bijvoorbeeld op intramusculaire, subcutane of intraveneuze wijzen. Voorts zijn de verbindingen goed geschikt voor formulering als doseringsvormen met aanhoudende afgifte en dergelijke. De formuleringen kunnen zo worden samengesteld dat zij het werkzame bestanddeel alleen of bij voorkeur in een bepaald gedeelte van het darmkanaal vrijmaken, mogelijk over een tijdsperiode. De bekledingen, omhullingen, en beschermende matrices kunnen bijvoorbeeld worden gevormd uit polymere stoffen of wassen.

De bijzonder doelmatige en voldoende periode en dosering van een verbinding met formule I die vereist is om borstkan-ker te voorkomen, volgens de onderhavige uitvinding, zal afhangen van de fysische kenmerken van de patiënt, de toedieningswijze, en verwante factoren die zullen worden geëvalueerd door de begeleidende arts. Een voorkeursperiode voor de toediening is ten minste 6 maanden, meer bij voorkeur ten minste 1 jaar, en meer in het bijzonder ten minste 2 jaar, of chronisch. In het algemeen zullen aanvaarde en doelmatige dagelijkse doseringen van ongeveer 0,1 tot ongeveer 1000 mg/dag, bij voorkeur van ongeveer 30 tot ongeveer 200 mg/dag, en meer in het bijzonder van ongeveer 50 tot ongeveer 150 mg/dag bedragen. Een doseringstraject dat de meeste voorkeur verdient ligt tussen ongeveer 60 en ongeveer 120 mg/dag, waarbij 60 mg/dag bijzondere voorkeur verdient.

De beschreven doseringstrajecten zijn niet bedoeld om de uitvinding te beperken. De trajecten lichten daarentegen de uitvinding toe, en de uitvinding omvat die trajecten die functioneel gelijkwaardig zijn door het verschaffen van de ontdekte chemo-preventieve kenmerken van de verbinding. Hoewel bepaalde toedieningsvormen derhalve een letterlijk ander doseringstraject toestaan van de verbinding formule I om doelmatig volgens de uitvinding te worden toegepast, worden dergelijke letterlijk andere doseringstrajecten, wanneer zij functioneel gelijkwaardig zijn aan de tot uitdrukking gebrachte trajecten, omvat door de uitvinding.

Voorts zijn de geschetste doseringstrajecten gebaseerd op het hydrochloridezout van de verbinding met formule I. Daarom is de dosering van 60 mg equivalent met 55,71 mg van de vrije base. Een deskundige zal het vrije base equivalent
 5 van elk zout van een verbinding met formule I dat farmaceutisch aanvaardbaar is, kunnen berekenen. "Ongeveer 60 mg" bijvoorbeeld zal 55 tot 65 mg raloxifenhydrochloride omvatten, terwijl het 51,73 tot 60,35 mg van de vrije base omvat.

Het is eveneens voordelig om een verbinding op orale
 10 wijze toe te dienen. Voor dergelijke doeleinden zijn de volgende orale doseringsvormen beschikbaar.

Formuleringen

Formulering 1: Gelatinecapsules

Harde gelatinecapsules werden vervaardigd onder toepassing
 15 van het volgende:

Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/capsule)
Raloxifen HCL	30 - 200
Zetmeel, NF	0 - 650
Zetmeel, vloeiend poeder	0 - 650
20 Silicone vloeistof 350 centistokes	0 - 15

De bestanddelen werden gemengd, gevoerd door een nr. 45 mesh US zeef, en afgevuld in harde gelatinecapsules.

Voorbeelden van capsuleformuleringen omvatten die welke hierna worden weergegeven:

Formulering 2: Raloxifencapsule

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/capsule)
	Raloxifen HCL	30 - 200
	Zetmeel, NF	112
5	Zetmeel, vloeiend poeder	225,3
	Sillicone vloeistof 350 centistokes	1,7

Formulering 3: Raloxifencapsule

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/capsule)
	Raloxifen HCL	30 - 200
10	Zetmeel, NF	108
	Zetmeel, vloeiend poeder	225,3
	Sillicone vloeistof 350 centistokes	1,7

Formulering 4: Raloxifencapsule

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/capsule)
15	Raloxifen HCL	30 - 200
	Zetmeel, NF	103
	Zetmeel, vloeiend poeder	225,3
	Sillicone vloeistof 350 centistokes	1,7

Formulering 5: Raloxifencapsule

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/capsule)
20	Raloxifen HCL	30 - 200
	Zetmeel, NF	150
	Zetmeel, vloeiend poeder	397
	Sillicone vloeistof 350 centistokes	3,0

De bovenstaande specifieke formuleringen kunnen worden veranderd in overeenstemming met de gegeven redelijke variaties.

Een tabletformulering wordt vervaardigd onder toepassing
5 van de onderstaande bestanddelen:

Formulering 6: Tabletten

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/tablet)
	Raloxifen HCL	30 - 200
	Cellulose, microkristallijn	0 - 650
10	Siliciumdioxide, gerookt	0 - 650
	Stearaat, zuur	0 - 15

De bestanddelen werden gemengd en samengeperst ter vorming van tabletten.

Anderzijds kunnen tabletten die elk 0,1-1000 mg bestand-
15 deel bevatten, als volgt worden vervaardigd:

Formulering 7: Tabletten

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/tablet)
	Raloxifen HCL	30 - 200
	Zetmeel	45
20	Cellulose, microkristallijn	35
	Polyvinylpyrrolidon	4
	(als 10%'s oplossing in water)	
	Natriumcarboxymethylcellulose	4,5
	Magnesiumstearaat	0,5
25	Talk	1

Het werkzame bestanddeel, zetmeel, en cellulose werden gevoerd door een nr. 45 mesh US zeef en grondig gemengd. De oplossing van polyvinylpyrrolidon werd gemengd met de verkregen poeders die daarna werden gevoerd door een nr. 14

mesh US zeef. De aldus gevormde korrels werden gedroogd bij 50-60°C en gevoerd door een nr. 18 mesh US zeef. Het natriumcarboxymethylzetmeel, magnesiumstearaat, en talk, die tevoren waren gevoerd door een nr. 60 US zeef, werden daarna toege-
 5 voegd aan de korrels die, na mengen, werden samengeperst op een tabletteermachine ter verkrijging van tabletten.

Suspensies die elk 0,1-1000 mg geneesmiddel per 5 ml dosering bevatten, werden als volgt gevormd:

Formulering 8: Suspensies

10	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg/5 ml)
	Raloxifen HCL	30 - 200
	Natriumcarboxymethylcellulose	50 mg
	Siroop	1,25 mg
	Benzoëzuuroplossing	0,10 ml
15	Smaakstof	q.v.
	Kleurstof	q.v.
	Gezuiverd water tot	5 ml

Het geneesmiddel werd gevoerd door een nr. 45 mesh US zeef en gemengd met het natriumcarboxymethylcellulose en
 20 siroop ter vorming van een gladde pasta. De benzoëzuuroplossing, smaakstof, en kleurstof werden verdund met iets van het water en onder roeren toegevoegd. Voldoende water werd daarna toegevoegd om het vereiste volume te vormen.

Tabletformuleringen die de voorkeur verdienen, omvatten
 25 de volgende twee:

Formulering 9:

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg)	Functie
	Raloxifen HCL	60,0	werkzaam bestanddeel
	Gesproeidroogde lactose	30,0	oplosbaar verdunningsmiddel
5	Watervrije lactose	12,0	oplosbaar verdunningsmiddel
	Povidon	12,0	bindmiddel
	Polysorbaat 80	2,4	bevochtigingsmiddel
	Crospovidon	14,4	desintegratiemiddel
	Magnesiumstearaat	1,2	smeermiddel
10	(kern tablet gewicht	240,0)	
	<u>Filmbekleding</u>		
	Kleur mengsel wit	12,0	kleurstof
	Talk	spoor	polijsthulpmiddel
	Carnauba was	—	polijsthulpmiddel

15 Formulering 10:

	Bestanddeel	Hoeveelheid (mg)	Functie
	Raloxifen HCL	60,0	werkzaam bestanddeel
	Gesproeidroogde lactose	29,4	oplosbaar verdunningsmiddel
	Watervrije lactose	120,0	oplosbaar verdunningsmiddel
20	Povidon	12,0	bindmiddel
	Polysorbaat 80	2,4	bevochtigingsmiddel
	Crospovidon	14,4	desintegratiemiddel
	Magnesiumstearaat	1,2	smeermiddel
	(kern tablet gewicht	240,0)	
25	<u>Filmbekleding</u>		
	Kleur mengsel wit	12,0	kleurstof
	Talk	—	polijsthulpmiddel
	Carnauba was	spoor	polijsthulpmiddel

TESTPROCEDURE

Als ondersteuning voor het nut van de huidige uitvinding worden hierna tussentijdse veiligheidsresultaten uit fase III klinische proeven met raloxifen gegeven.

5 De meeste gevallen van borstcarcinoom kwamen voor in de grote, voortgaande osteoperosebehandelingsstudie van 7704 postmenopausale vrouwen met vastgestelde osteoporose. Nog meer gevallen zijn echter vermeld in kleinere studies van postmenopausale vrouwen met kans op osteoporose. De hier
10 vermelde studies zijn dubbelblind en placebo-gecontroleerd; de meeste hebben tijdsduren van ongeveer 3 jaren en waren ontworpen om het rendement van raloxifen vast te stellen om osteoporose bij postmenopausale vrouwen te voorkomen of te behandelen. Voorts verschaffen de studies informatie over de
15 status van cardiovasculaire gezondheid en andere belangrijke medische toestanden (waaronder het optreden van borstcarcinoom). Patiënten werden willekeurig toegewezen om ofwel placebo, 30 mg, 60 mg, 120 mg of 150 mg geneesmiddel per dag, oraal, te ontvangen. Alle patiënten en onderzoekers waren
20 geblindeerd voor de geneesmiddeltoewijzing van de studie (dubbelblind ontwerp). Alle patiënten in alle groepen ontvingen dagelijks calciumsupplementen van ongeveer 500 mg/dag. Daarnaast ontvingen patiënten in de grote behandelingsstudie van 7704 patiënten vitamine D supplementen, 400-
25 600 IE/dag.

Voor deze studies gekozen personen waren postmenopausale vrouwen (ten minste 2 jaar na het tijdstip van de laatste menstruatieperiode) met leeftijden van ongeveer 45 tot 80 jaar.

30 Typische uitsluitingscriteria voor deelname aan deze studies omvatten: 1) de aanwezigheid van ernstige systemische ziekte, 2) acute of chronische leveraandoening, 3) aanzienlijk slechtere nierfunctie, 4) personen die, naar de mening van de onderzoeker, slechte medische of psychiatrische
35 risicofactoren bezitten voor opname in een klinische proefneming, bijvoorbeeld geneesmiddel- of alcoholmisbruik, 5) personen met een geschiedenis van kanker binnen 5 jaar na

binnenkomst in de studie, met uitzondering van oppervlakkige
 lesies, bijvoorbeeld basaal celcarcinoom van de huid, 6) de
 aanwezigheid van abnormaal bloeden van de baarmoeder. Het
 meest belangrijk van de uitsluitingscriteria was de uitslui-
 5 ting van vrouwen met huidige of voorbije persoonlijke
 geschiedenis van borstkanker of andere oestrogeen-afhankelij-
 ke neoplasie. Deze uitsluitingscriteria vormen een populatie
 van personen, die de algehele populatie weergeeft ten aanzien
 van de kans op ontwikkeling van borstcarcinoom, of in andere
 10 woorden, die personen met geen bijzonder verhoogd risico voor
 ontwikkelen van borstkanker.

Mogelijke personen werden doorgelicht voorafgaande aan
 de plaatsing in de studie. Personen moesten hun medische
 geschiedenissen en huidige medische condities openbaren. Alle
 15 mogelijke patiënten moesten ofwel een basismammogram ofwel
 evaluatie van de borst met ultrageluid hebben, of een van
 deze procedures hebben gehad in de periode van 12 maanden
 voorafgaande aan het beginnen van de studie. In de meeste
 studies is een tweejaarlijks vervolgmammogram vereist;
 20 jaarlijkse mammogrammen worden echter aanbevolen. Alle
 personen met gediagnostiseerde en vermelde carcinomen van de
 borst moesten direct de deelname aan de studie onderbreken,
 en werden doorgestuurd door de plaatselijke onderzoeker voor
 geschikte oncologische evaluatie en zorg.

25 Voor alle met placebo gecontroleerde proefnemingen met
 een duur van ten minste 6 maanden en bij alle personen die
 meer dan een maand van behandeling met een te bestuderen
 geneesmiddel ontvingen, werden in totaal 42 gevallen van
 borstkanker gemeld: 24 gevallen werden waargenomen in de
 30 placebogroep in vergelijking met 18 in de raloxifenbehande-
 lingsgroepen. De totale verhouding van behandelingstoewijzin-
 gen voor willekeurig gemaakte patiënten (raloxifen tot
 placebo) is ongeveer 2:1.

De in de tabellen 1-4 weergegeven resultaten zijn voor
 35 personen met histopathologische diagnoses van carcinoom van
 de borst. De gegevens omvatten resultaten van mogelijk een
 jaar mammogrammen, alsmede de vereiste basis en tweejaarlijk-

se vervolgmammogrammen. Nadat eenmaal een diagnose van borstkanker was gesteld, werden deze personen uit de studie genomen en hun status gedecodeerd om de therapie (tak) te openbaren waaraan zij waren toegewezen (d.w.z. welk studiege-
5 neesmiddel zij hadden ontvangen).

Voor de in deze uitvinding vermelde studies bedroeg het aantal patiënten dat willekeurig was toegewezen om placebo te ontvangen ongeveer 3195. Het aantal patiënten dat willekeurig was toegewezen om raloxifen te ontvangen (alle
10 doseringen gecombineerd) is ongeveer 6681. (In de grote behandelingsstudie van 7704 patiënten zijn de therapiecodes niet geopenbaard aan de patiënten die in de studie aanwezig bleven. Daarom is het aantal aan elke therapiegroep toegewezen patiënten een schatting).

15 De hierna weergegeven resultaten zijn voor patiënten die waren gediagnostiseerd op het hebben van borstcarcinoom op enig tijdstip tijdens de studie, doch ten minste 1 maand na willekeurig te zijn toegewezen aan medicatie van de studie (placebo of raloxifen). Tabel 1 toont de resultaten voor alle
20 met placebo gecontroleerde studies, waarbij gegevens voor alle doseringen van raloxifen bij elkaar zijn gevoegd. Tabel 2 toont een ondergroep van de in tabel 1 weergegeven gevallen, in het bijzonder de patiënten die zijn toegelaten in de grote behandelingsstudie van 7704 patiënten, waarin de meeste
25 gevallen van borstkanker optraden. De twee raloxifendoseringen in deze behandelingsstudie waren 60 mg/dag en 120 mg/dag. Omdat het optreden van borstkanker toeneemt met de leeftijd wordt verwacht dat de behandelingsstudie een hoger optreden van borstkanker zal bezitten (gemiddelde leeftijd van de
30 patiënt van 67 jaar bij het begin van de studie). De tabellen tonen het aantal gevallen van borstkanker (n) voor elke behandelingsgroep, het totale aantal patiënten dat is toegewezen voor die behandeling (N), een schatting van de relatieve kans voor het ontwikkelen van borstkanker, en een
35 95%'s betrouwbaarheidsinterval voor de relatieve kans voor het ontwikkelen van borstkanker. Merk op dat wanneer de bovengrens van het 95%'s betrouwbaarheidsinterval kleiner is

dan 1,0, er een statistisch significant bewijs is (bij het 5%'s niveau) dat de frequentie van borstkanker met raloxifen kleiner is dan de frequentie van borstkanker met placebo.

Tabel 1. Analyse van de relatieve kans op borstkanker; Alle placebo-gecontroleerde studies bij elkaar gevoegd

	Tijd vanaf therapie-toewijzing tot diagnose	Placebo gevallen n / N (%)	Raloxifen gevallen n/N (%)	Relatieve kans (Raloxifen tot placebo)	95% betrouwbaarheids-interval voor relatieve kans
10	Ten minste 1 maand	24 / 3195	18 / 6681	0,36	(0,20, 0,64)
15	Ten minste 12 maanden	21 / 3195	10 / 6681	0,23	(0,11, 0,45)

Tabel 2. Analyse van de relatieve kans op borstkanker. Grote (7704-patiënten) behandelingsstudie van postmenopausale vrouwen met vastgestelde osteoporose

	Tijd vanaf therapie-toewijzing tot diagnose	Placebo gevallen n / N (%)	Raloxifen gevallen n/N (%)	Relatieve kans (Raloxifen tot placebo)	95% betrouwbaarheids-interval voor relatieve kans
20	Ten minste 1 maand	21 / 2659	12 / 5317	0,29	(0,15, 0,55)
25	Ten minste 12 maanden	18 / 2659	5 / 5317	0,14	(0,06, 0,32)

In deze placebo-gecontroleerde studies geven de gegevens duidelijk aan dat patiënten die willekeurig waren toegewezen aan raloxifen een verminderde frequentie op borstkanker bezaten in vergelijking met patiënten die willekeurig waren toegewezen aan placebo. De schatting van grove relatieve kans voor alle patiënten die ten minste 1 maand na willekeurige toewijzing aan het te bestuderen geneesmiddel waren gediagnostiseerd is 0,36, met een 95%'s betrouwbaarheidsinterval (0,20, 0,64), wat een 64%'s afname in het cijfer van borstkanker aangeeft. Wanneer de grote behandelingsstudie alleen in aanmerking wordt genomen, is de schatting van grove relatieve kans 0,29, met 95%'s betrouwbaarheidsinterval (0,15, 0,55), wat een 71%'s afname in het getal van borstkanker aangeeft. Deze resultaten zijn statistisch bijzonder significant.

Omdat kankers die ten minste één jaar na willekeurige toewijzing werden gediagnostiseerd zeer waarschijnlijk kankers vormen die klinisch niet tevoren aanwezig waren, hebben wij eveneens de gegevens geanalyseerd met betrekking tot alleen gevallen die ten minste 12 maanden na willekeurige toewijzing aan het te onderzoeken geneesmiddel optraden. Voor alle bij elkaar gevoegde placebo-gecontroleerde studies was de grove relatieve kansschatting 0,23, met een 95%'s betrouwbaarheidsinterval (0,11, 0,45), overeenkomende met een 77%'s afname in de frequentie van borstkanker. Voor de grote behandelingsstudie was de schatting van grove relatieve kans 0,14, met een 95%'s betrouwbaarheidsinterval (0,06, 0,32), overeenkomende met een 86%'s afname in de frequentie van borstcarcinoom.

Om voorts het optreden van tumors met betrekking tot de tijdsduur in de studie verder te analyseren, geven de tabellen 3 en 4 de relatieve kanscijfers, die zijn verdeeld in drie tijdsperiodes: 1) gevallen die zijn gediagnostiseerd na vervolg van de basismammogrammen, d.w.z. alle gevallen die waren gediagnostiseerd tussen 1 en 6 maanden na toewijzing van het te onderzoeken geneesmiddel; 2) gevallen die waren gediagnostiseerd na vervolg van de eenjaarsmammogrammen,

d.w.z. alle gevallen die waren gediagnostiseerd tussen 6 en 18 maanden na toewijzing van het te onderzoeken geneesmiddel; en 3) gevallen die waren gediagnostiseerd uit het vervolg van de tweejaarlijkse mammogrammen, d.w.z. alle gevallen die waren gediagnostiseerd tussen 18 en 30 maanden na toewijzing van het te onderzoeken geneesmiddel.

Tabel 3 toont de relatieve kans op borstkanker voor elke tijdsperiode voor alle bij elkaar placebo-gecontroleerde studies. Tabel 4 toont de informatie voor een subgroep van patiënten die zijn vermeld in tabel 3, namelijk de patiënten in de grote, uit 7704 patiënten bestaande behandelingsstudie. In beide tabellen is het duidelijk dat de relatieve kans op het ontwikkelen van borstcarcinoom afneemt met elke achtereenvolgende vervolgperiode. De relatieve kans voor beide populaties bezit statistische significantie op het vervolg-tijdstip na twee jaar.

Tabel 3. Jaarlijkse relatieve kans op borstkanker
Alle placebo-gecontroleerde studies bij elkaar
gevoegd^a

20	Mammogrammen ^b	Placebo	Raloxifen	Relatieve	95%
		gevallen	gevallen	kans	betrouwbaarheids- interval voor relatieve kans
	basis (1-6 maanden)	2	5	1,20	(0,23, 6,15)
	1-jaar vervolg (6-18 maanden)	6	7	0,56	(0,19, 1,63)
25	2-jaar vervolg (18-30 maanden)	16	5	0,15	(0,06, 0,36)

^a Willekeurig maken - Raloxifen:Placebo is 2,1:1
 30 ^b Een patiënt die een borstcarcinoom gediagnostiseerd na 30 maanden had, is uitgesloten van deze analyse door tijds categorieën

Tabel 4. Jaarlijkse relatieve kans op borstkanker.
 Grote (7704-patiënten) behandelingsstudie*
 van postmenopausale vrouwen met vastgestelde
 osteoporose

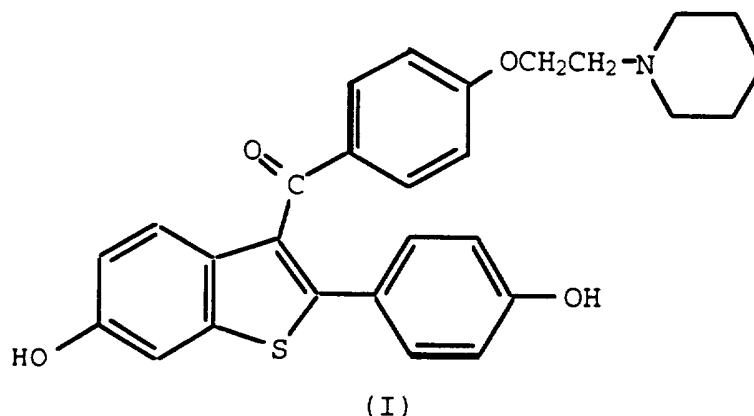
5	Mammogrammen	Placebo	Raloxifen	Relatieve	95%
		gevallen	gevallen	kans	betrouwbaarheids- interval voor relatieve kans
	basis (1-6 maanden)	2	5	1,25	(0,24, 6,42)
10	1-jaar vervolg (6-18 maanden)	6	4	0,33	(0,10, 1,11)
	2-jaar vervolg (18-30 maanden)	13	3	0,12	(0,04, 0,33)

* Willekeurig maken - Raloxifen:Placebo is 2,1:1

15 Als een laatste samenvatting toont fig. 1 grafisch de
 frequentie van borstkanker in alle placebo-gecontroleerde
 studies (één patiënt die een borstcarcinoom bezat dat was
 gediagnostiseerd na 30 maanden werd uitgesloten van deze
 grafiek, zodat de grafiek ongeveer dezelfde vervolgperiode
 20 in beide behandelingsgroepen weergeeft). De twee krommen
 (placebo en raloxifen) zijn vrijwel niet te onderscheiden tot
 het tijdstip van 1 jaar, wanneer zij divergent worden,
 waarbij het optreden van borstkanker in de placebogroep
 toeneemt met een groter getal dan dat wat wordt gezien met
 25 raloxifen.

C O N C L U S I E S

1. Toepassing van een verbinding met formule



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan,
 5 bij de bereiding van een geneesmiddel ter voorkoming van
 borstkanker bij een mens, waarbij het geneesmiddel wordt
 toegediend aan deze mens gedurende een voldoende tijd en in
 een doelmatige dosering.

2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de doelmatige
 10 dosering ligt tussen ongeveer 30 mg tot ongeveer 200 mg/dag.

3. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de doelmatige
 dosering ligt tussen ongeveer 50 mg tot ongeveer 150 mg/dag.

4. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de doelmatige
 dosering ligt tussen ongeveer 60 mg tot ongeveer 120 mg/dag.

15 5. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de doelmatige
 dosering ongeveer 60 mg/dag is.

6. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de tijdsperi-
 ode ten minste zes maanden bedraagt.

7. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de tijdsperi-
 20 ode ten minste één jaar bedraagt.

8. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de tijdsperi-
 ode ten minste twee jaren bedraagt.

9. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de tijdsperi-
 ode chronisch is.

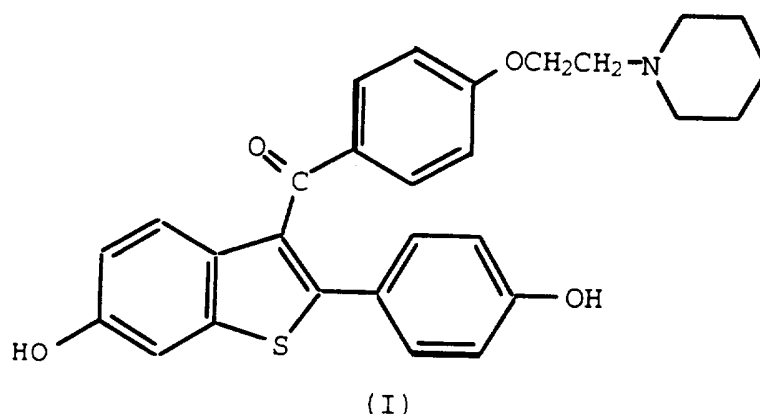
25 10. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de verbin-
 ding het hydrochloridezout daarvan is.

11. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is, met geen bijzonder risico voor het ontwikkelen van borstkanker.

12. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de borstkan-
5 ker de novo is.

13. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is.

14. Toepassing van een verbinding met de formule



10

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan, bij de bereiding van een geneesmiddel ter voorkoming van borstkanker bij een post-menopausale vrouw, waarbij het geneesmiddel wordt toegediend aan de post-menopausale vrouw
15 gedurende een voldoende tijdsperiode en met een doelmatige dosering.

15. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de doelmatige dosering ligt tussen ongeveer 30 mg tot ongeveer 200 mg/dag.

20 16. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de doelmatige dosering ligt tussen ongeveer 50 mg tot ongeveer 150 mg/dag.

17. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de doelmatige dosering ligt tussen ongeveer 60 mg tot ongeveer 120
25 mg/dag.

18. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de doelmatige dosering ongeveer 60 mg/dag is.

19. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de tijdsperiode ten minste zes maanden is.

20. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de tijdsperiode ten minste één jaar is.

5 21. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de tijdspe-
riode ten minste twee jaren is.

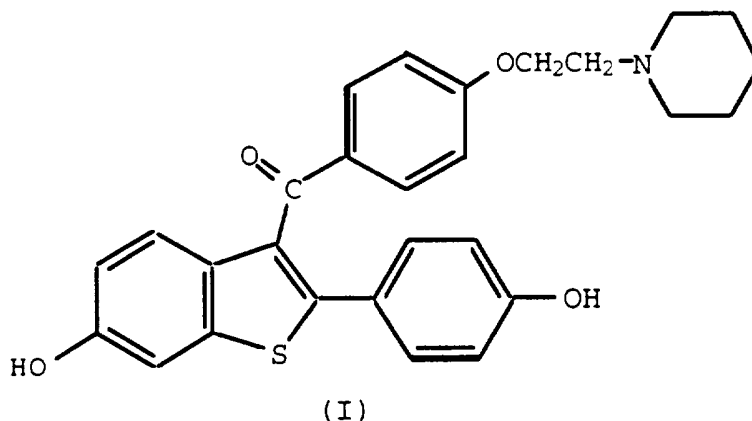
22. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de tijdsperiode chronisch is.

23. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de verbin-
10 ding het hydrochloridezout daarvan is.

24. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de postmenopausale vrouw geen bijzonder risico voor het ontwikkelen van borstkanker bezit.

25. Toepassing volgens conclusie 14, waarbij de borst-
15 kanker de novo is.

26. Toepassing van een verbinding met de formule I



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan,
20 bij de bereiding van een geneesmiddel ter voorkoming van
borstkanker bij een mens die geen bijzonder risico bezit voor
het ontwikkelen van borstkanker, waarbij het geneesmiddel
wordt toegediend aan deze mens gedurende een voldoende
tijdsperiode en in een doelmatige dosering.

25 27. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de doelma-
tische dosering ligt tussen ongeveer 30 mg tot ongeveer 200
mg/dag.

28. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de doelmatige dosering ligt tussen ongeveer 50 mg tot ongeveer 150 mg/dag.

29. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de doelmatige dosering ligt tussen ongeveer 60 mg tot ongeveer 120 mg/dag.

30. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de doelmatige dosering ongeveer 60 mg/dag is.

31. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de tijdsperiode ten minste zes maanden is.

32. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de tijdsperiode ten minste één jaar is.

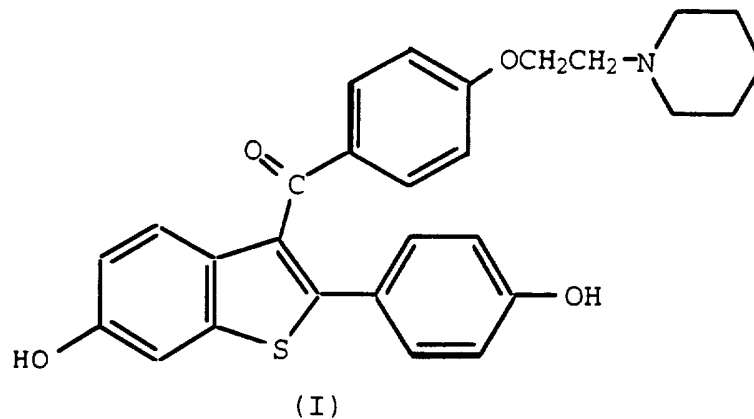
33. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de tijdsperiode ten minste twee jaren is.

34. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de tijdsperiode chronisch is.

35. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de verbinding het hydrochloridezout daarvan is.

36. Toepassing volgens conclusie 26, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is.

37. Vervaardigd voorwerp omvattende verpakkingsmateriaal en een farmaceutisch middel dat aanwezig is in het verpakkingsmateriaal, waarbij het verpakkingsmateriaal een etiket omvat dat aangeeft dat het farmaceutische middel kan worden toegediend, gedurende een voldoende tijdsperiode met een doelmatige dosering, ter voorkoming van borstkanker bij een mens, en waarbij het farmaceutische middel een verbinding is met formule I



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

38. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
5 het etiket een doelmatige dosering van de verbinding met
formule I aangeeft die ligt tussen ongeveer 30 mg tot
ongeveer 200 mg/dag.

39. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket een doelmatige dosering aangeeft van de verbinding
10 met formule I die ligt tussen ongeveer 50 mg tot ongeveer 150
mg/dag.

40. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket een doelmatige dosering aangeeft van de verbinding
met formule I die ligt tussen ongeveer 60 mg tot ongeveer 120
15 mg/dag.

41. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket een doelmatige dosering aangeeft van de verbinding
met formule I die ongeveer 60 mg/dag bedraagt.

42. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
20 het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste zes
maanden bedraagt.

43. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste één
jaar bedraagt.

25 44. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste twee
jaren bedraagt.

45. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij
het etiket aangeeft dat de toedieningstermijn chronisch is.

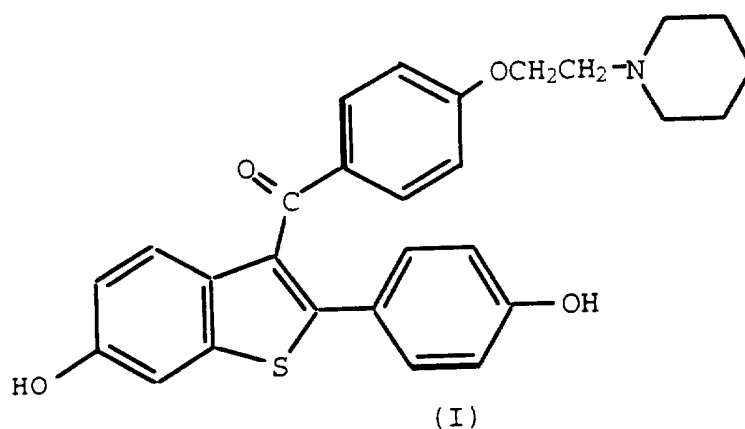
46. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij de verbinding het hydrochloridezout daarvan is.

47. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is, met geen bijzonder
5 risico voor het ontwikkelen van borstkanker.

48. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij de borstkanker de novo is.

49. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 36, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is.

50. Vervaardigd voorwerp omvattende verpakkingsmateriaal en een farmaceutisch middel dat aanwezig is in het verpakkingsmateriaal, waarbij het verpakkingsmateriaal een etiket omvat dat aangeeft dat het farmaceutische middel kan worden toegediend, gedurende een voldoende periode en met een doelmatige dosering, ter voorkoming van borstkanker in een post-menopausale vrouw, waarbij het farmaceutische middel een verbinding is met formule I



20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

51. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat een doelmatige dosering van de verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 30 mg tot ongeveer 200 mg/dag.

25 52. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij
het etiket aangeeft dat een doelmatige dosering van de
verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 50 mg tot
ongeveer 150 mg/dag.

53. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat een doelmatige dosering van de verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 60 mg tot ongeveer 120 mg/dag.

5 54. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat een doelmatige dosering van de verbinding met formule I ongeveer 60 mg/dag bedraagt.

55. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste zes
10 maanden bedraagt.

56. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste één jaar bedraagt.

57. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij
15 het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode ten minste twee jaren bedraagt.

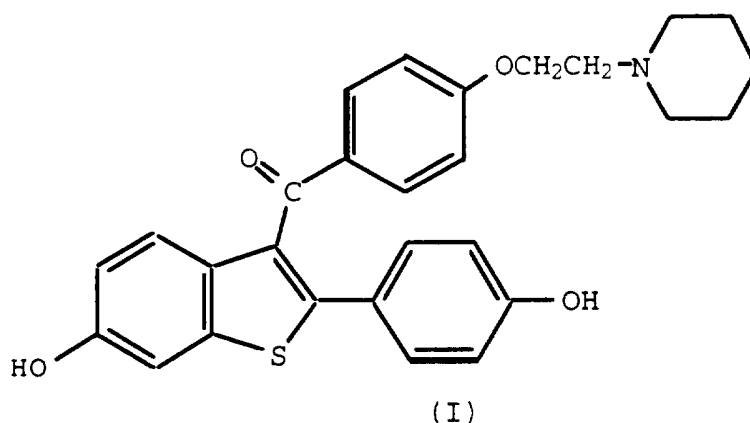
58. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode chronisch is.

59. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij
20 de verbinding het hydrochloridezout daarvan is.

60. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij de post-menopausale vrouw geen bijzonder risico voor het ontwikkelen van borstkanker bezit.

61. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 50, waarbij
25 de borstkanker de novo is.

62. Vervaardigd voorwerp omvattende verpakkingsmateriaal en een farmaceutisch middel dat aanwezig is in het verpakkingsmateriaal, waarbij het verpakkingsmateriaal een etiket omvat dat aangeeft dat het farmaceutische middel kan worden
30 toegediend, gedurende een voldoende periode met een doelmatige dosering, ter voorkoming van borstkanker bij een mens met geen bijzonder risico voor het ontwikkelen van borstkanker, waarbij het farmaceutische middel een verbinding is met formule I



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat daarvan.

63. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
5 het etiket aangeeft dat de doelmatige dosering van een
verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 30 mg tot
ongeveer 200 mg/dag.

64. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de doelmatige dosering van een
10 verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 50 mg tot
ongeveer 150 mg/dag.

65. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de doelmatige dosering van een
verbinding met formule I ligt tussen ongeveer 60 mg tot
15 ongeveer 120 mg/dag.

66. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de doelmatige dosering van een
verbinding met formule I ongeveer 60 mg/dag bedraagt.

67. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
20 het etiket aangeeft dat de periode ten minste zes maanden
bedraagt.

68. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de periode ten minste één jaar
bedraagt.

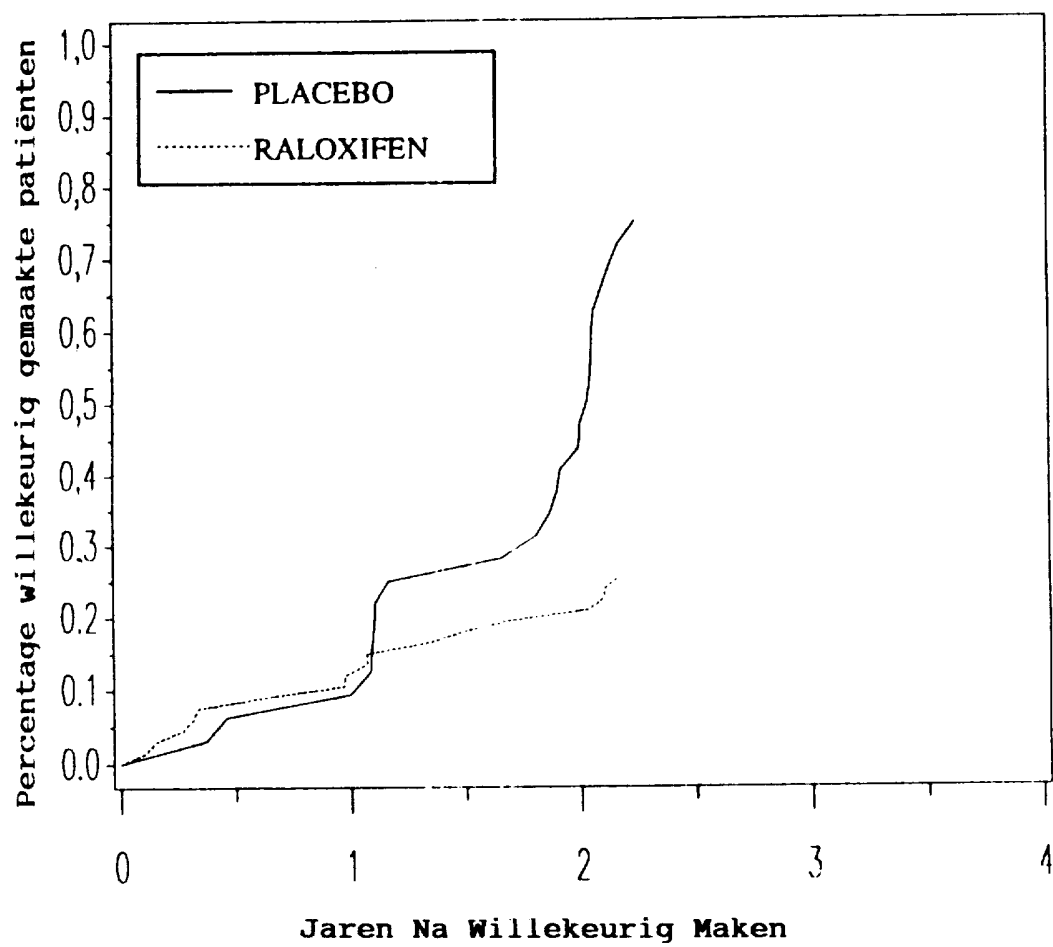
25 69. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de periode ten minste twee jaren
bedraagt.

70. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij
het etiket aangeeft dat de toedieningsperiode chronisch is.

71. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij de verbinding het hydrochloridezout daarvan is.

72. Vervaardigd voorwerp volgens conclusie 62, waarbij de mens een post-menopausale vrouw is.

FIGUUR 1



	Direction Principale Recherche	Examineur (nom et code) Hoff, P 1216-02551	Date d'achèvement de la recherche 06-02-1998	Numéro de dossier NO 134094																																										
	COMPTE RENDU DE RECHERCHE																																													
Titre Werkwijzen ter voorkoming van borstkanker.			Classement interne A61K31/445Z15																																											
Déposant Eli Lilly and Company te Indianapolis, Indiana Dépôt ' ^{Ve} NL 1007386 29-10-1997 Prior.: US 29850 30-10-1996 Corresp.:			DOUBLURE																																											
Pays: -																																														
Doss. apparenté(s) -		Doubl.: NO 134062 / FA549979 / EP 97308626 ☒																																												
Freetext / Remarks / Comments see EP-A-97308626			Classement automatique ☐ non ☒ oui ☐ avec mod. 350 ☐ avec US (*P)																																											
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr</th> <th>SERR</th> <th>Documentation et personnes consultées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>N</td><td>EPODOC</td></tr> <tr><td>2</td><td>NRF</td><td>APPLICANT</td></tr> <tr><td>3</td><td>NLN</td><td>DARC</td></tr> <tr><td>4</td><td>NLN</td><td>CA</td></tr> <tr><td>5</td><td>NP</td><td>MEDLINE</td></tr> <tr><td>6</td><td>NLN</td><td>BIOSIS</td></tr> <tr><td>7</td><td>NLN</td><td>EMBASE</td></tr> <tr><td>8</td><td>NLN</td><td>PASCAL</td></tr> <tr><td>9</td><td>NLN</td><td>SCISEA</td></tr> <tr><td>10</td><td>NLN</td><td>PHIND</td></tr> <tr><td>11</td><td>NLN</td><td>FDC</td></tr> <tr><td>12</td><td>NLN</td><td>REG</td></tr> <tr><td>13</td><td>N</td><td>WPI/PAJ</td></tr> </tbody> </table>		Nr	SERR	Documentation et personnes consultées	1	N	EPODOC	2	NRF	APPLICANT	3	NLN	DARC	4	NLN	CA	5	NP	MEDLINE	6	NLN	BIOSIS	7	NLN	EMBASE	8	NLN	PASCAL	9	NLN	SCISEA	10	NLN	PHIND	11	NLN	FDC	12	NLN	REG	13	N	WPI/PAJ
			Nr	SERR	Documentation et personnes consultées																																									
			1	N	EPODOC																																									
2	NRF	APPLICANT																																												
3	NLN	DARC																																												
4	NLN	CA																																												
5	NP	MEDLINE																																												
6	NLN	BIOSIS																																												
7	NLN	EMBASE																																												
8	NLN	PASCAL																																												
9	NLN	SCISEA																																												
10	NLN	PHIND																																												
11	NLN	FDC																																												
12	NLN	REG																																												
13	N	WPI/PAJ																																												
copies: ☐ page(s) - ☐ revend - ☐ figure(s) - ☐ abrégé																																														



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 134094

NL 1007386

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
10 P,X	"FIRST PHASE III RESULTS WITH RALOXIFENE" DATABASE FILE 129, PHIND; DIALOG INFORMATION SERVICES; AN=540210, 13 Juni 1997, bladzijde 17 XP002054373 * on-line abstract *	1-72	A61K31/445
4 P,X	WO 97 35571 A (LILLY CO ELI ; ARBUTHNOT GORDON N (US); DALDER BRIAN W (US); HARTAU) * samenvatting * * bladzijde 1, regel 27 - regel 32 * * bladzijde 2, regel 18 - regel 25 * * bladzijde 19, regel 21 - bladzijde 20, regel 2; conclusies 1,5,11,12; voorbeelden *	1-72	
5 X	V.C. JORDAN ET AL.: "ALTERNATE ANTIESTROGENS AND APPROACHES TO THE PREVENTION OF BREAST CANCER" JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, deel 58, nr. S.22, 1995, bladzijden 51-57, XP002054374 * samenvatting * * bladzijde 54, rechter kolom - bladzijde 55; figuur 3 *	1-72	Onderzochte gebieden van de techniek A61K
11 X	"MARKET ANALYSIS FROM DECISION RESOURCES: BREAST CANCER" DATABASE FILE 187, FDC REPORTS; DIALOG INFORMATION SERVICES, AN=1249, deel 1, nr. 4, 1 April 1996, XP002054375 * on-line abstract *	1-10, 12-23, 25,37-72	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op :			
Plaats van onderzoek 'S-GRAVENHAGE		Datum waarop het onderzoek werd voltooid 6 Februari 1998	Vooronderzoeker (EOB) Hoff, P
CATEGORIE VAN DE VERMELENDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooi publicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

EOB FORM 02 83 (F0414)



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 134094

NL 1007386

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
2 D,X	US 4 418 068 A (JONES CHARLES D) * samenvatting * * kolom 2, regel 14 - regel 47 * * kolom 33, regel 60 - kolom 35, regel 40 * * kolom 37, regel 60 - regel 65 * * kolom 38, regel 50 - regel 63; conclusies 39-43 *	1-10, 12-23, 25,37-72	
5 X	M.A. ANZANO ET AL.: "CHEMOPREVENTION OF MAMMARY CARCINOGENESIS IN THE RAT: COMBINED USE OF RALOXIFENE AND 9-CIS-RETINOIC ACID" JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, deel 88, nr. 2, Januari 1996, bladzijden 123-125, XP002054376 * het gehele document *	1-10, 12-23, 25,37-72	
13 X	WO 96 22771 A (LILLY CO ELI ;BRYANT HENRY U (US); DODGE JEFFREY A (US)) * samenvatting * * bladzijde 1, regel 1 - bladzijde 3, regel 4 * * bladzijde 6, regel 26 - bladzijde 7, regel 2 * * bladzijde 13, regel 5 - regel 15; conclusies 1-3 *	1-10,12, 37-72	Onderzochte gebieden van de techniek
13 X	EP 0 680 758 A (LILLY CO ELI) * het gehele document *	1-3, 6-16, 19-28, 31-72	
1	Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op :		
Plaats van onderzoek 'S-GRAVENHAGE		Datum waarop het onderzoek werd voltooid 6 Februari 1998	Vooronderzoeker (EOB) Hoff, P
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooi-publicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

EOB FORM 02.83 (P0414)



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 134094
NL 1007386

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
13 A	EP 0 652 004 A (LILLY CO ELI)	1-36	
X	* samenvatting * * bladzijde 4, regel 26 - regel 39; conclusies; voorbeelden * ---	37-72	
13 X	EP 0 674 903 A (LILLY CO ELI)	37-72	
	* samenvatting * * bladzijde 6, regel 36 - regel 48; conclusies; voorbeelden * -----		
			Onderzochte gebieden van de techniek
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Vooronderzoeker (EOB)
'S-GRAVENHAGE		6 Februari 1998	Hoff, P
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octroofamilie, corresponderende literatuur document			

1

EOB FORM 02 83 (P0414)