



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900633325
Data Deposito	29/10/1997
Data Pubblicazione	29/04/1999

Priorità	60/029850
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Priorità	9624800.0
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Priorità	60/040260
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSTI IMPIEGATI NELLA PREVENZIONE DEL CANCRO DELLA MAMMELLA E USO DEGLI STESSI

MI-87 A 2433



ELI LILLY AND COMPANY,

con sede a Indianapolis, Indiana (U.S.A.)

29 OTT. 1997

DESCRIZIONE

Il carcinoma o cancro della mammella è un problema medico principale per le donne che inizia nella terza decade di vita e continua durante la vecchiaia. Si stima attualmente che negli Stati Uniti le donne abbiano una probabilità su otto di sviluppare la malattia durante la loro vita (fino all'età di ottant'anni), mentre una su ventotto donne presenta il rischio, durante la vita, di morire di cancro della mammella (Harris e al., Ed. Diseases of the Breast, 1996: pp. 159-168). Il carcinoma della mammella è il terzo tumore più comune e il tumore più comune nelle donne. Esso è una causa principale di mortalità nelle donne, come pure è una causa di disabilità, trauma psicologico e perdita economica. Il carcinoma della mammella è la seconda causa più comune di morte da cancro nelle donne negli Stati Uniti, e per donne fra i 15 e i 54 anni, la causa principale di morte correlata a cancro (Forbes, Seminars in Oncology, Vol. 24(1), Suppl. 1, 1997: pp. S1-20-S1-35). Gli effetti indiretti della malattia contribuiscono anch'essi alla mortalità da cancro della mammella, incluse le conseguenze di una malattia avanzata, come metastasi alle ossa o al cervello. Le complicazioni che derivano dalla soppressione del midollo spinale, fibrosi da radiazione e sepsi neutropenica, effetti collaterali da interventi terapeutici come interventi chirurgici, radiazioni, chemioterapia o trapianto di midollo spinale, contribuiscono anche esse alla morbidità e alla mortalità dovute a questa malattia.

L'epidemiologia di questa malattia, sebbene oggetto di intensa ricer-



ca, è ancora scarsamente compresa. Sembra che vi sia una sostanziale componente genetica che predispone alcune donne a contrarre la malattia. Eppure non è chiaro se questa componente genetica sia causativa o permissiva per la malattia, o soltanto predittiva del processo patologico. Sebbene sia noto da tempo che carcinoma della mammella tende a verificarsi più frequentemente in alcune famiglie, tale analisi non è sempre predittiva del verificarsi della malattia in altri membri della famiglia e ha poco valore nel prevedere la sua prevalenza nella popolazione generale. Si stima attualmente che soltanto il 5% dei tumori della mammella derivino da una predisposizione genetica (Harris e al., Ed. Diseases of the Breast, 1996: pp. 159-168).

E' stata effettuata una ampia ricerca clinica e farmacologica nel tentativo di chiarire la relazione fra l'ormone estrogeno e la causa e il mantenimento del carcinoma della mammella. I fattori di rischio per la malattia sono principalmente correlati alla durata di un'esposizione cumulativa di una donna all'estrogeno e includono: l'età al momento del menarca, parità, l'età al momento della prima gravidanza a termine e la menopausa. Sebbene si conosca molto circa la relazione fra estrogeno nel mantenimento della malattia e l'importanza della dipendenza dall'estrogeno per quello che riguarda il trattamento endocrino della malattia, vi è una considerevole controversia per quello che riguarda il ruolo dell'estrogeno nella patogenesi di questa malattia, cioè se l'estrogeno sia un agente causativo (iniziatore) o un co-fattore obbligatorio (promotore) nel processo di carcinogenesi.

L'estrogeno, che include il 17- β -estradiolo, l'estrone e i loro meta-



boliti attivi, è un ormone principale, correlato al sesso, nelle donne, ma inoltre sembra essere un ormone omeostatico importante sia nell'uomo sia nella donna durante la loro vita di adulti. Tutti gli esseri umani hanno un certo livello di estrogeno endogeno. Inoltre, la vasta maggioranza della popolazione non sviluppa il carcinoma della mammella, supportando la posizione che l'estrogeno di per sé non sia un iniziatore della carcinogenesi, come nel caso con un carcinogeno chimico o ambientale. Inoltre, le donne, quando arrivano alla menopausa con la conseguente perdita di produzione di estrogeno ovarico endogeno, non presentano una riduzione commisurata per quello che riguarda il rischio di contrarre questa malattia. Infatti, a parte una storia personale di cancro della mammella, l'età è il singolo fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di questa malattia. Il carcinoma della mammella è raro in donne di meno di 20 anni, ma questo rischio aumenta rapidamente con l'età. Rispetto al rischio di una donna di 20 anni di sviluppare il cancro della mammella, una donna di 40-49 anni ha un aumento di rischio di 40 volte, una donna di 50-59 anni un aumento di 60 volte e una donna oltre i 60 ha un rischio 90 volte più elevato rispetto alla sua controparte più giovane (Forbes, Seminars in Oncology, vol. 24(1), Supp. 1, 1997: pp. S1-20-S1-35).

Una terapia di sostituzione ormonale (HRT) viene spesso raccomandata alle donne postmenopausali e peri-menopausali per alleviare i sintomi della menopausa e ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, osteoporosi e altri seri sintomi di carenza prolungata di estrogeno. Tuttavia, a causa di dati ben accettati sugli effetti diretti di un'esposizione cumulativa all'estrogeno durante la vita e del rischio di tumore della mammella, vi è

un vigoroso dibattito sul potenziale della sostituzione ormonale di far aumentare il rischio che una donna sviluppi il carcinoma della mammella. Anche se una HRT a breve termine (meno di 5 anni) è associata con un rischio minimo o con nessun aumento del rischio, studi epidemiologici e meta-analisi dell'impiego della HRT a lungo termine (fra 5 e 7 anni) riportano aumenti dal 35% al 75% del rischio di sviluppare un cancro della mammella (Grady e al., Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women., Ann Intern Med, 117: pp. 1016-1037, 1992).

Le teorie e l'evidenza che riguardano il ruolo dell'estrogeno nella patogenesi di questa malattia sono complesse. Modelli sperimentali di carcinoma della mammella in ratti richiedono la somministrazione di un carcinogeno per l'induzione del tumore (tumorigenesi), mentre l'estrogeno si comporta come un promotore (piuttosto che come un iniziatore) di questo processo. In questi modelli animali, la ovariectomia interferisce con questo processo di carcinogenesi indotta chimicamente. Nell'uomo, tuttavia, il momento dell'evento carcinogenico è ignoto. Quello che è noto è che le donne che subiscono una menopausa prematura o una ooforectomia medica o chirurgica prima dei 40 anni, presentano una riduzione di circa 50% del rischio di cancro della mammella rispetto a donne che sono arrivate ad una menopausa naturale a 50 anni (Harris e al., Ed. Diseases of the Breast, 1996: pp. 159-168). E' logico perciò che gli approcci per la prevenzione del cancro della mammella siano mirati alla riduzione dell'esposizione all'estrogeno durante la vita. Questo può essere effettuato mediante deprivazione dell'estrogeno indotta farmacologicamente, tramite la somministrazione di un agente che blocca la produzione e/o l'azione dell'estrogeno

ovunque lungo l'asse ipotalamica-ipofisaria-gonadale. Ciò nonostante è problematico estrapolare il probabile successo di prevenire il carcinoma della mammella de novo o altrimenti con agenti di questa natura.

In contrasto con il ruolo complesso dell'estrogeno nella patogenesi di questa malattia e nonostante una continua evoluzione del corpo di dati, sono stati effettuati considerevoli avanzamenti nella comprensione degli effetti dell'estrogeno nella manifestazione di un carcinoma della mammella stabilito. L'estrogeno è un fattore di crescita per la maggior parte delle cellule del carcinoma della mammella negli stadi precoci della malattia. Le cellule che si dividono rapidamente sono sensibili ai suoi effetti tramite il ricettore per l'estrogeno. E' stato anche stabilito, sebbene non sia stato ben compreso, che in un certo momento durante il corso di questo processo patologico, le cellule trasformate (cancerose) perdono spesso la loro sensibilità nei confronti degli effetti di promozione dell'estrogeno. Chiaramente, la maggioranza delle cellule di carcinoma diventano indipendenti dall'estrogeno per quello che riguarda la crescita e perdono la loro capacità di rispondere ad una terapia a base ormonale, che include in senso ampio: agonisti GNRH, "anti-estrogeni", progestine e androgeni.

Un enorme beneficio nel trattamento del cancro della mammella è stato ottenuto con l'avvento e l'ampio impiego di interventi terapeutici a base ormonale. La terapia endocrina più ampiamente impiegata è con il tamoxifene. Il tasso di sopravvivenza di cinque anni per donne affette da carcinoma della mammella è stato, con questa terapia, drammaticamente migliorato; tuttavia, non si è ottenuto alcun ulteriore beneficio o vantaggio di sopravvivenza continuando la terapia per più di cinque anni. Infatti, i

dati indicano una diminuzione della sopravvivenza in assenza di malattia come pure della sopravvivenza globale con un impiego del tamoxifene per più di cinque anni (NSABP B-14 Trial; Fischer e al. Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients with Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors, J Natl Canc Inst., vol. 88) (21): pp. 1529-1542, 1996). Sfortunatamente il tamoxifene è anche associato con effetti sfavorevoli significativi come: un'incidenza significativamente aumentata di tromboembolia venosa, un'incidenza sostanzialmente aumentata di sintomi vasomotori o vampi di calore (nell'intervallo del 16-67%), formazione di cataratta e formazione di un addotto con il DNA che, sebbene non clinicamente confermata, dà ancora luogo a preoccupazioni per quello che riguarda il potenziale per carcinoma epatocellulari (osservati sperimentalmente in modelli animali). L'evento più serio, tuttavia, è l'effetto estrogenico del tamoxifene nell'utero che provoca iperplasia dell'endometrio e un sostanziale aumento dell'incidenza di carcinomi dell'endometrio (un aumento del rischio di 3-4 volte dopo una somministrazione di tamoxifene per cinque anni) (Goldhirsch e al., Endocrine Therapies of Breast Cancer, Sem in Onc, vol. 23(4), pp. 494-505, 1996). Per questa ragione e per la mancanza di un miglioramento del vantaggio di sopravvivenza con un impiego prolungato del tamoxifene, una terapia per più di cinque anni con tamoxifene è ora controindicata.

I dati suggeriscono che con una esposizione prolungata al tamoxifene, le cellule tumorali della mammella subiscono alterazioni che fanno sì che sviluppino resistenza ai suoi effetti anti-estrogenici, e in alternativa rispondono alle sue proprietà estrogeniche (Sante, Editoria: Long Term

Tamoxifen Therapy: Can an Antagonist become an Agonist? J Clin Endo & Metab, vol 81(6), pp. 2027-2029, 1996). Variazioni in qualsiasi fase del percorso di segnalazione del ricettore per l'estrogeno possono essere responsabili del meccanismo di sviluppo della resistenza ad una terapia con tamoxifene, alcune delle quali non presentano resistenza crociata con altre terapie ormonali e alcune delle quali in effetti danno come risultato una completa risposta mancata ad una terapia endocrina di qualsiasi tipo. Un meccanismo per la resistenza al tamoxifene è stato attribuito alla graduale evoluzione delle cellule di carcinoma dalla dipendenza dall'estrogeno all'indipendenza dall'estrogeno (le cellule positive al ricettore per l'estrogeno diventano negative al ricettore per l'estrogeno). Così anche con le combinazioni più avanzate disponibili di modalità di trattamento (interventi chirurgici, radiazioni e/o chemioterapia), la prognosi a lungo termine per i pazienti è scarsa, in particolare quando è presente una malattia metastatica. Chiaramente vi è una grande necessità di terapie migliorate e, forse la cosa più importante, una necessità critica della prevenzione della malattia in prima istanza (de novo o prevenzione primaria).

Sebbene il tamoxifene sia stato ampiamente studiato e sia risultato efficace nella stabilizzazione della malattia instaurata, non vi sono prove cliniche complete, su vasta scala, prospettive controllate con un placebo che riguardino il potenziale impiego di questo composto per la prevenzione primaria del cancro della mammella. Esistono in effetti studi che indicano che donne con una storia di carcinoma in una mammella e trattate con tamoxifene presentano un'incidenza diminuita del verificarsi del tumore nella mammella controlaterale. Sebbene questo possa essere interpretato



come un tipo di prevenzione della malattia, non è chiaro se questo sia un effetto anti-metastatico o una inibizione de novo della malattia. La comprensione di una tale distinzione nel meccanismo biologico è molto importante nel tentativo di prevenire l'inizio de novo della malattia in donne sane senza alcuna storia particolare di fattori di rischio per il carcinoma della mammella.

Negli ultimi dieci anni si è dibattuto se una terapia "anti-estrogeno" in particolare l'impiego di tamoxifene, debba venire studiata per il suo potenziale di prevenire de novo il carcinoma della mammella. Tuttavia, parzialmente a causa della mancanza di evidenza di un beneficio, e della tossicità nota e potenziale del tamoxifene, in donne sane non state effettuate prove di prevenzione prospettive. Recentemente, sono state proposte due tali prove di prevenzione e ciascuna prova è stata l'oggetto di controversie sostanziali. Come risultato, si è considerato che la prova da effettuare nel Regno Unito avesse un rapporto rischio/beneficio sfavorevole e non è stata effettuata. In modo simile, in Italia, preoccupazioni di sicurezza per quello che riguarda il verificarsi di cancri dell'endometrio, ha fatto sì che gli studi di prevenzione con tamoxifene venissero effettuati soltanto in donne che avevano subito una isterectomia. Negli Stati Uniti, tuttavia, una tale prova è stata effettuata sotto gli auspici del National Cancer Institute. In riconoscimento dell'analisi controversa di tali prove, e dell'enorme dimensione del campione altrimenti richiesta, la prova USA è limitata soltanto a donne che sono a rischio elevato di sviluppare la malattia e include donne pre-menopausale e post-menopausali (le donne giovani, per essere sottoposte allo studio, devono avere avuto

una valutazione di rischio equivalente a quella di una donna di 60 anni). I risultati di questa prova non saranno disponibili per almeno 3 anni. (Per ulteriori informazioni per quello che riguarda gli argomenti di un potenziale impiego del tamoxifene come agente chemiopreventivo nel carcinoma della mammella, per quello che riguarda il modello clinico e la definizione del potenziale di rischio elevato si vedano: "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, 22 Ottobre 1992 [ISBN 0-16-044316-4] e i riferimenti e le testimonianze ivi citati).

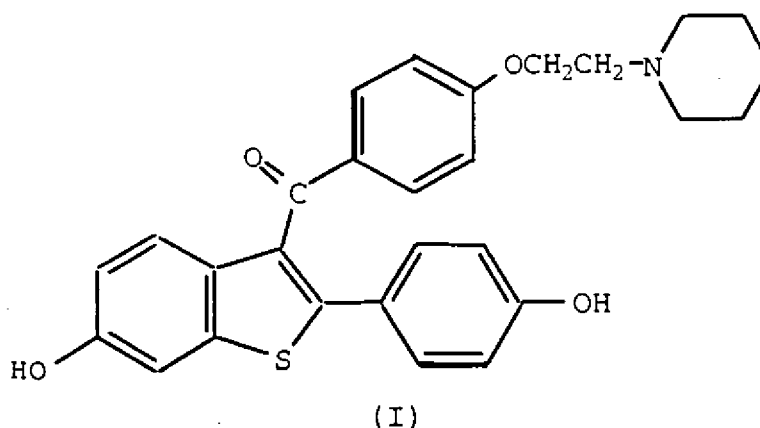
Poiché lo scopo della prevenzione della malattia è di proteggere le donne dall'evento carcinogenico (o dal verificarsi di lesioni precancerose) e dalla successiva promozione o progredire della malattia invasiva (cancro), è necessario un impiego prolungato di un agente terapeutico preventivo (Kelloff e al. Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs that Prevent Cancer, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, vol 4, pp.1-10, 1995). Questo richiede che la terapia sia estremamente ben tollerata, con un eccezionale profilo di sicurezza ed effetti collaterali minimi. Il Raloxifene è stato studiato in più di 12.000 soggetti. Sono stati analizzati per quello che riguarda la sicurezza ampi dati integrati dalle prove cliniche, nella Fase III, del raloxifene per la prevenzione e il trattamento della osteoporosi in donne post-menopausali. Quando tutte le dosi di raloxifene vengono integrate, questa analisi ha

incluso più di 12.850 pazienti-anni di esposizione al raloxifene. Il raloxifene ha dimostrato di essere estremamente ben tollerato, di avere un ampio indice terapeutico e di presentare un'evidenza minima di tossicità acuta o cronica in base a quasi tre anni di esperienza clinica. Gli effetti sfavorevoli associati con un impiego prolungato del tamoxifene, al confronto, sollevano preoccupazioni significative per quello che riguarda la sua idoneità all'impiego come agente chemiopreventivo (Grainger e al. Tamoxifen: Teaching an Old Drug New Tricks, Nat Med, vol. 2(4), pp. 381-385, 1996).

Attualmente non vi è alcuna terapia di prevenzione efficace, dimostrata, per il carcinoma della mammella de novo. Inoltre non sono in corso, né sono contemplate, ricerche per la prevenzione del carcinoma della mammella in donne nella popolazione generale che non presentano alcun particolare rischio aumentato di sviluppare il cancro della mammella. Chiaramente, esiste una grande necessità di una terapia di prevenzione del cancro della mammella utile per l'intera popolazione, inclusi individui ad elevato rischio, come pure individui che non presentano un particolare rischio aumentato, e inclusi sia uomini sia donne.

La presente invenzione fornisce metodi per la prevenzione del cancro della mammella, incluso cancro della mammella de novo.

L'invenzione riguarda un metodo per prevenire il cancro della mammella in un essere umano che comprende somministrare a detto essere umano, per un periodo di tempo sufficiente, una dose efficace di un composto di formula



o di un suo sale o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile.

Inoltre l'invenzione riguarda manufatti che comprendono materiali di confezionamento e un agente farmaceutico contenuto entro detto materiale di confezionamento, in cui il materiale di confezionamento include un'etichetta che indica che l'agente farmaceutico può essere somministrato per prevenire il cancro della mammella, in cui l'agente farmaceutico è un composto in formula I o un suo sale o un suo solvato farmaceuticamente accettabile.

La figura 1 rappresenta l'incidenza percentuale del cancro della mammella in pazienti trattati con placebo e in pazienti trattati con raloxifene cloridrato, in studi controllati in un placebo.

La presente invenzione riguarda la scoperta che i composti in formula I sono utili per la prevenzione del cancro della mammella. I metodi forniti dalla presente invenzione vengono attuati somministrando ad un essere umano che ne necessita, una dose, per un periodo di tempo sufficiente, di raloxifene o di un suo sale o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile, che è efficace per prevenire il cancro della mammella.

Il termine "prevenire", quando impiegato assieme con cancro della



mammella, include ridurre la probabilità che un essere umano incorra nel o sviluppi il cancro della mammella. Il termine non include il trattamento di un paziente a cui è stato diagnosticato un cancro della mammella.

Il termine "de novo" come impiegato nella presente invenzione, significa la mancanza di trasformazione o metamorfosi di cellule normali della mammella in cellule cancerose o maligne in prima istanza. Un tale trasformazione può verificarsi a stadi nelle stesse cellule o in cellule figlie tramite un processo evolutivo o può verificarsi in un singolo evento straordinario. Questo processo de novo è un processo distinto da quello di metastasi, colonizzazione o diffusione di cellule già trasformate o maligne dal sito tumorale principale verso nuove posizioni. Il termine "de novo" è associato con la prevenzione primaria. La presente invenzione riguarda anche la somministrazione di un composto di formula I ad un paziente che presenta un aumentato rischio di sviluppare il cancro della mammella, de novo o altrimenti.

Una persona che non presenta un particolare rischio di sviluppare il cancro della mammella è una persona che può sviluppare il cancro della mammella de novo, che non presenta alcuna evidenza né ha alcun sospetto del potenziale della malattia al di sopra del rischio normale e a cui non è mai stata fatta una diagnosi che abbia la malattia. Il fattore di rischio principale che contribuisce allo sviluppo del carcinoma della mammella è una storia personale di cancro della mammella, anche se non vi è alcuna evidenza di malattia residua, una persona è cinque anni o più dopo il trattamento per la malattia e la persona è considerata un "sopravvissuto al cancro della mammella". Un altro fattore di rischio ben accettato è

una storia familiare della malattia.

Il raloxifene, che è il sale cloridrato del composto di formula 1, ha mostrato di legarsi con il ricettore per l'estrogeno e di è pensato originariamente che fosse una molecola la cui funzione e farmacologia fosse quella di un "anti-estrogeno". In effetti il raloxifene blocca effettivamente l'azione dell'estrogeno in alcuni tessuti. Tuttavia, in altri, il raloxifene attiva gli stessi geni dell'estrogeno, presenta una farmacologia simile e si comporta come un agonista dell'estrogeno, per esempio nello scheletro e sui lipidi sierici. Si pensa ora che il profilo unico che presenta il raloxifene e che differisce da quello dell'estrogeno, e altri "anti-estrogeni", sia dovuto all'attivazione e/o soppressione unica di varie funzioni geniche da parte del complesso raloxifene-ricettore per l'estrogeno in contrapposizione all'attivazione e/o soppressione di geni da parte del complesso estrogeno-ricettore per l'estrogeno. Perciò, sebbene il raloxifene e l'estrogeno utilizzino e competano per lo stesso recettore, il risultato farmacologico risultante dalla regolazione genica dei due non viene facilmente previsto ed è unico per ciascuno.

In generale il composto viene formulato con eccipienti, diluenti o veicoli comuni e viene pressato in compresso o formulato come elisir o soluzioni per una somministrazione orale conveniente, o viene somministrato mediante la via intramuscolare o endovenosa. I composti possono essere somministrati per via transdermica o intravaginale e possono essere formulati come forme di dosaggio a rilascio protratto, forme parenterali, forme depo e simili.

I composti impiegati nei metodi della presente invenzione possono es-



sere prodotti secondo procedure stabilite, come quelle riportate in dettaglio nei Brevetti USA N. 4.133.814, 4.418.068, 4.380.635, 5.629.425, nella Domanda di Brevetto U.K. GB 2.293.602 pubblicata il 3 marzo 1996 e nella Domanda di Brevetto Europeo N. 95301291, depositata il 28 febbraio 1995, pubblicata il 6 settembre 1995, tutti i quali sono qui incorporati mediante riferimento. In generale il procedimento inizia con una benzo[b]tiofene che ha un gruppo 6-ossidrilico e un gruppo 2-(4-idrossifenilico). I gruppi ossidrilici del composto di partenza vengono protetti, la posizione tre viene acilata e il prodotto viene deprotetto per formare i composti di formula I. esempi della preparazione di tali composti vengono forniti nei Brevetti USA e nella Domanda U.K. discussi sopra.

I composti impiegati nei metodi della presente invenzione formano sali di addizione con acidi e basi farmaceuticamente accettabili con una grande varietà di acidi organici e inorganici e basi organiche e inorganiche e includono i sali fisiologicamente accettabili che vengono spesso usati in chimica farmaceutica. Tali sali sono anch'essi parte della presente invenzione. Acidi inorganici tipici impiegati per formare tali sali includono gli acidi cloridrico, bromidrico, iodidrico, nitrico, solforico, fosforico, ipofosforico e simili. Si possono anche impiegare sali derivati da acidi organici come acidi alifatici monocarbossilici e dicarbossilici, acidi alcanoici fenil-sostituiti, acidi idrossialcanoici e idrossialcandioici, acidi aromatici, acidi solfonici alifatici e aromatici. Tali sali farmaceuticamente accettabili includono quindi acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, idrossibenzoato, metossibenzoato, metilbenzoato, o-acetossibenzoa-

to, naftalen-2-benzoato, bromuro, isobutirrato, fenilbutirrato, β -idrossi-
butirrato, butil-1,4-dioato, esin-1,4-dioato, caprato, caprilato, cloruro,
cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, eptanoato, ippurato,
lattato, malato, maleato, idrossimaleato, malonato, mandelato, mesilato,
nicotinato, isonicotinato, nitrato, ossalato, ftalato, tereftalato, fosfa-
to, monoidrogenofosfato, diidrogenofosfato, metafosfato, pifosfato, pro-
piolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, su-
berato, solfato, bisolfato, piro-solfato, solfito, bisolfito, solfonato,
benzensolfonato, p-bromobenzensolfonato, clorobenzensolfonato, etansolfo-
nato, 2-idrossietansolfonato, metansolfonato, naftalen-1-solfonato, nafta-
len-2-solfonato, p-toluensolfonato, xilensolfonato, tartarato e simili. Un
sale preferito è il sale cloridrato.

I sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili vengono
tipicamente formati facendo reagire un composto di formula I con una quan-
tità equimolare o in eccesso di acido. I reagenti vengono generalmente
combinati in un solvente mutuo come dietil etere o benzene. Il sale pre-
cipita normalmente dalla soluzione entro circa un'ora - 10 giorni e può
essere isolati mediante filtrazione oppure il solvente può essere elimina-
to mediante strippaggio mediante mezzi convenzionali.

Le basi comunemente impiegati per la formazione di sali includono
idrossido di ammonio e idrossidi, carbonati di metalli alcalini e di me-
talli alcalino-terrosi come pure ammine alifatiche primarie, secondarie e
terziarie e diammine alifatiche. Basi particolarmente utili nella prepara-
zione di sali di addizione includono idrossido di sodio, idrossido di po-
tassio, idrossido di ammonio, carbonato di potassio, metilammina, dietil-

ammina, etilendiammina e cicloesildiammina.

I sali farmaceuticamente accettabili hanno generalmente caratteristiche di solubilità migliorate rispetto al composto da cui sono derivati e quindi sono più spesso riconducibili alla formulazione come liquidi o emulsioni.

Si possono preparare formulazioni farmaceutiche mediante procedure note nel settore. Per esempio i composti possono essere formulati con eccipienti, diluenti o veicoli comuni e possono essere formati in compresse, capsule, sospensioni, polveri e simili. Esempi di eccipienti, diluenti e veicoli che sono adatti per tali formulazioni includono i seguenti: cariche diluenti come amido, zuccheri, mannitolo e derivati silicici; agenti leganti come carbossimetil cellulosa e altri derivati della cellulosa, alginati, gelatine e polivinilpirrolidone; agenti umidificanti come glicerolo; agenti disaggreganti come carbonato di calcio e bicarbonato di sodio; agenti per ritardare la dissoluzione come la paraffina; acceleratori di riassorbimento come composti di ammonio quaternario; agenti tensioattivi come alcol cetilico, glicerolo monostearato; veicoli adsorbenti come caolina e bentonite; e lubrificanti come talco, stearato di calcio e di magnesio e polietilen-glicoli solidi.

I composti possono anche essere formulati come elisir o soluzioni per una conveniente somministrazione orale o come soluzioni appropriate per la somministrazione parenterale, per esempio mediante le vie intramuscolare, sottocutanea o endovenosa. Inoltre, i composti sono ben adatti per la formulazione come forme di dosaggio a rilascio protratto e simili. Le formulazioni possono essere costituite in modo tale da rilasciare l'ingrediente

attivo soltanto o preferibilmente in una particolare parte del tratto intestinale, possibilmente per un certo periodo di tempo. I rivestimenti, gli avvolgimenti e le matrici protettive possono essere costituiti, per esempio, da sostanze polimeriche o cere.

Il particolare termine e dosaggio efficace e sufficiente di un composto di formula I richiesti per prevenire il cancro della mammella secondo la presente invenzione dipendono dalle caratteristiche fisiche del paziente, dalla via di somministrazione e da fattori correlati che verranno valutati dal medico curante. Un termine di somministrazione preferito è almeno sei mesi, più preferito è almeno un anno e il massimamente preferito è almeno due anni, o cronicamente. In generale, dosi giornaliere accettate ed efficaci sono da circa 0,1 a circa 1000 mg/giorno e preferibilmente da circa 30 a circa 200 mg/giorno e più preferibilmente da circa 50 a circa 150 mg/giorno. Un intervallo di dosaggio massimamente preferito è fra circa 60 e circa 120 mg/giorno, preferendosi in modo particolare 60 mg/giorno.

Non si intende che gli intervalli di dosaggio descritti limitino l'invenzione. Invece gli intervalli spiegano l'invenzione e l'invenzione comprende quegli intervalli che sono funzionalmente equivalenti fornendo le caratteristiche chemio-preventive scoperte del composto. Perciò, anche se certi modi di somministrazione possono permettere un intervallo di dosaggio letteralmente differente del composto di formula I da impiegare efficacemente secondo l'invenzione, tali intervalli di dosaggio letteralmente differenti, in quanto funzionalmente equivalenti agli intervalli espressi, sono compresi dall'invenzione.

Inoltre, gli intervalli di dosaggio delineati sono riferiti al sale



cloridrato del composto di formula I. Perciò, la dose da 60 mg è equivalente al 55,71 mg della base libera. Chi possiede un'usuale esperienza nel settore è in grado di calcolare l'equivalente di base libera di qualsiasi sale di un composto di formula I che è farmaceuticamente accettabile. Per esempio "circa 60 mg" comprende 55-65 mg di raloxifene cloridrato, mentre comprende 51,73 - 60,35 mg della base libera.

E' anche vantaggioso somministrare un composto mediante la via orale. Per tale scopo sono disponibili le seguenti forme di dosaggio orale.

Formulazioni

Formulazione 1: Capsule di gelatina

Si preparano capsule di gelatina dura impiegando quanto segue:

Ingrediente	Quantità (mg/capsula)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido, NF	0 - 650
Polvere di amido scorrevole	0 - 650
Fluido siliconico da 350 centistoke	0 - 15

Gli ingredienti vengono miscelati, vengono fatti passare attraverso un setaccio USA con mesh N. 45 e vengono introdotti in capsule di gelatina dura.

Esempi di formulazioni di capsule includono quelli riportati sotto:

Formulazione 2: Capsula di raloxifene

Ingrediente	Quantità (mg/capsula)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido, NF	112
Polvere di amido scorrevole	225,3
Fluido siliconico da 350 centistoke	1,7

Formulazione 3: Capsula di raloxifene

Ingrediente	Quantità (mg/capsula)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido, NF	108
Polvere di amido scorrevole	225,3
Fluido siliconico da 350 centistoke	1,7

Formulazione 4: Capsula di raloxifene

Ingrediente	Quantità (mg/capsula)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido, NF	103
Polvere di amido scorrevole	225,3
Fluido siliconico da 350 centistoke	1,7

Formulazione 5: Capsula di raloxifene

Ingrediente	Quantità (mg/capsula)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido, NF	150
Polvere di amido scorrevole	397
Fluido siliconico da 350 centistoke	3,0

Le specifiche formulazioni di cui sopra possono essere cambiate secondo le variazioni ragionevoli previste.

Si prepara una formulazione per compresse impiegando gli ingredienti sotto:

Formulazione 6: Compresse

Ingrediente	Quantità (mg/compressa)
Raloxifene HCl	30 - 200
Cellulosa, microcristallina	0 - 650
Biossido di silicio, da combustione (fumed)	0 - 650
Acido stearato	0 - 15

I componenti vengono miscelati e pressati per formare compresse.

In alternativa si possono preparare come segue compresse che contengono ciascuna 0,1-1000 mg di ingrediente attivo:

Formulazione 7: Compresse

Ingrediente	Quantità (mg/compressa)
Raloxifene HCl	30 - 200
Amido	45
Cellulosa, microcristallina	35
Polivinilpirrolidone (come soluzione al 10% in acqua)	4
Sodio carbossimetil cellulosa	4,5
Stearato di magnesio	0,5
Talco	1

L'ingrediente attivo, l'amido e la cellulosa vengono fatti passare attraverso un setaccio USA con mesh N. 45 e vengono miscelati accuratamente. Si miscela la soluzione di polivinilpirrolidone con le polveri risultanti che vengono poi fatte passare attraverso un setaccio USA con mesh N. 14. I granuli così prodotti vengono essiccati a 50°-60°C e vengono fatti passare attraverso un setaccio US con mesh N. 18. Si aggiungono poi il sodio carbossimetil amido, lo stearato di magnesio, e il talco, precedentemente fatti passare attraverso un setaccio USA con mesh N. 60 ai granuli che, dopo miscelazione, vengono pressati su una macchina per compresse per ottenere compresse.

Si preparano come segue sospensioni che contengono ciascuna 0,1-1.000 mg di farmaco per dose da 5 ml:

Formulazione 8: Sospensioni

Ingrediente	Quantità (mg/5 ml)
Raloxifene HCl	30 - 200
Sodio carbossimetil cellulosa	50 mg
Sciroppo	1,25 mg
Soluzione di acido benzoico	0,10 ml
Aroma	q.v.
Colore	q.v.
Acqua purificata fino a	5 ml

Il farmaco viene fatto passare attraverso un setaccio USA con mesh N. 45 e viene miscelato con la sodio carbossimetil cellulosa e con lo sciroppo per formare una pasta omogenea. La soluzione di acido benzoico, l'aroma e il colore vengono diluiti con una certa quantità dell'acqua e vengono

aggiunti, con agitazione. Si aggiunge poi acqua sufficiente a produrre il volume richiesto.

Formulazioni preferite di compresse includono le seguenti due:

Formulazione 9:

Ingrediente	Quantità (mg)	Funzione
Raloxifene HCl	60,0	Principio attivo
Lattosio essiccato a spruzzo	30,0	Diluente solubile
Lattosio anidro	12,0	Diluente solubile
Povidone	12,0	Legante
Polisorbato 80	2,4	Agente bagnante
Crospovidone	14,4	Disaggregante
Stearato di magnesio	1,2	Lubrificante
(Peso della compressa nucleo	240,0)	
<u>Rivestimento pellicolare</u>		
Miscela di colore bianco	12,0	Agente colorante
Talco	tracce	Ausiliario di lucentezza
Cera carnauba	---	Ausiliario di lucentezza

Formulazione 10:

Ingrediente	Quantità (mg)	Funzione
Raloxifene HCl	60,0	Principio attivo
Lattosio essiccato a spruzzo	29,4	Diluente solubile
Lattosio anidro	120,0	Diluente solubile
Povidone	12,0	Legante
Polisorbato 80	2,4	Agente bagnante
Crospovidone	14,4	Disaggregante
Stearato di magnesio	1,2	Lubrificante
(Peso della compressa nucleo	240,0)	
<u>Rivestimento pellicolare</u>		
Miscela di colore bianco	12,0	Agente colorante
Talco	---	Ausiliario di lucentezza
Cera carnauba	tracce	Ausiliario di lucentezza



PROCEDURA DI PROVA

Come supporto per l'utilità della presente invenzione, vengono presentati sotto i risultati di sicurezza di prove cliniche della Fase III con raloxifene.

La maggioranza di casi di carcinoma della mammella si sono verificati nell'ampio studio di trattamento in corso sulla osteoporosi di 7.704 donne postmenopausali affette da osteoporosi instaurata. Tuttavia sono stati riportati casi addizionali in studi più ristretti di donne postmenopausali a rischio di osteoporosi. Gli studi qui riportati sono in doppio cieco e controllati con placebo. La maggior parte hanno durate di circa tre anni e sono stati ideati per determinare l'efficacie del raloxifene nel prevenire o nel trattare l'osteoporosi in donne postmenopausali. Inoltre, gli studi forniscono informazioni sullo stato di salute cardiovascolare e di altre condizioni mediche principali (inclusa l'incidenza del carcinoma della mammella). Le donne vennero assegnate casualmente a ricevere placebo, 30 mg, 60 mg, 120 mg o 150 mg di farmaco al giorno, per via orale. Tutte le pazienti e i ricercatori sono all'oscuro per quello che riguarda l'assegnazione del farmaco nello studio (modello a doppio cieco). Tutte le pazienti in tutti i gruppi ricevettero giornalmente integratori di calcio in una quantità di circa 500 mg/giorno. Inoltre le pazienti nel gruppo grande di trattamento con 7.704 pazienti ricevettero integratori di vitamina D, 400-600 UI/giorno.

I soggetti scelti per questi studi sono donne postmenopausali (almeno due anni dal momento dell'ultimo periodo mestruale), con un intervallo di età da circa 45 a 80 anni. Criteri tipici di esclusione dalla partecipa-

zione a questi studi includevano: 1) la presenza di una seria malattia sistemica, 2) una malattia epatica acuta o cronica, 3) una funzione renale sostanzialmente danneggiata, 4) soggetti che, nell'opinione del ricercatore, presentano uno scarso fattore medico o fattore di rischio psichiatrico per l'inclusione in una prova clinica, per esempio abuso di farmaci o di alcol, eccetera, 5) soggetti con un'eventuale storia di cancro entro 5 anni dalla partecipazione allo studio, con l'eccezione di lesioni superficiali, per esempio carcinoma di cellule basali della cute, 6) la presenza di sanguinamento uterino anormale. Il più importante dei criteri di esclusione era l'esclusione di donne che presentano una storia personale o hanno una storia personale passata di cancro della mammella o di altra neoplasia dipendente dall'estrogeno. Questi criteri di esclusione generano una popolazione di soggetti che riflettono la popolazione generale per quello che riguarda il rischio di sviluppare il carcinoma della mammella, o in altre parole quelle persone che non presentano alcun particolare rischio aumentato di sviluppare il cancro della mammella.

I soggetti potenziali vennero selezionati prima dell'inclusione nello studio. Ai soggetti venne richiesto di rivelare le loro storie mediche e le loro attuali condizioni mediche. A tutte le potenziali pazienti venne richiesto di avere una mammografia di base o una valutazione con ultrasuoni delle mammelle, o di essere state sottoposte a una di queste procedure nel periodo di 12 mesi precedenti l'inclusione nello studio. Nella maggior parte degli studi, è richiesta una mammografia ogni due anni; tuttavia si raccomandano mammografie annuali. A tutti i soggetti a cui erano stati diagnosticati ed erano stati riportati carcinomi della mammella venne ri-

chiesto di interrompere immediatamente la partecipazione allo studio e vennero inviati dal ricercatore ad una appropriata valutazione e cura oncologica.

Per tutte le prove controllate con un placebo della durata di almeno 6 mesi e in tutti i soggetti che avevano ricevuto più di un mese di trattamento con un farmaco in esame, venne riportato un totale di 42 casi di cancro della mammella: 24 casi vennero osservati nel gruppo trattato con placebo rispetto a 18 nei gruppi di trattamento con raloxifene. Il rapporto globale fra gli assegnamenti ai trattamenti per pazienti randomizzate (raloxifene rispetto al placebo) è circa 2:1.

I risultati riportati nelle Tabelle 1-4 sono per soggetti con diagnosi istopatologiche di carcinoma della mammella. I dati includono risultati da mammografie dopo un anno facoltative come pure dalla mammografia di base richiesta e dalle mammografie di controllo dopo due anni. Dopo che era stata effettuata una diagnosi di cancro della mammella, questi soggetti vennero eliminati dallo studio e il loro stato venne decodificato per rivelare la terapia (braccio) a cui erano stati assegnati (cioè quale farmaco in studio avessero ricevuto).

Per gli studi riportati nella presente invenzione il numero di pazienti assegnate casualmente a ricevere il placebo è circa 3195. Il numero di pazienti assegnate casualmente a ricevere il raloxifene (tutte le dosi combinate) è circa 6681. (Nello studio di trattamento ampio da 7704 pazienti, i codici terapeutici non sono stati rivelati per le pazienti che rimanevano sotto studio. Perciò il numero di pazienti assegnate a ciascun gruppo di terapia è una stima).

I risultati riportati sotto sono per pazienti alle quali era stato diagnosticato un carcinoma della mammella in qualsiasi momento durante lo studio, ma almeno un mese dopo essere state assegnate casualmente al trattamento studiato (placebo o raloxifene). La Tabella 1 presenta i risultati per tutti gli studi controllati con placebo, con i dati per tutte le dosi di raloxifene riuniti. La Tabella 2 presenta un sottogruppo dei casi presentati in Tabella 1, specificamente le pazienti che partecipavano allo studio ampio di trattamento da 7704 pazienti, nel quale si è verificata la maggior parte dei casi di cancro della mammella. Le due dosi di raloxifene in questo studio di trattamento erano 60 mg/giorno e 120 mg/giorno. Poiché l'incidenza del cancro della mammella aumenta con l'età, si prevede che lo studio di trattamento abbia un'incidenza più elevata di cancro della mammella [età media di 67 anni delle pazienti al momento di partecipazione allo studio]. Le tabelle presentano il numero di casi di cancro della mammella (n) per ciascun gruppo di trattamento, il numero totale di pazienti assegnate a quel trattamento (N), una stima del relativo rischio di sviluppare il cancro della mammella, e in intervallo di affidabilità del 95% per il relativo rischio di sviluppare il cancro della mammella. Si noti che se il limite superiore dell'intervallo di affidabilità del 95% è inferiore a 1,0, allora vi è un'evidenza statisticamente significativa (a livello del 5%) che l'incidenza del cancro della mammella per il raloxifene sia inferiore all'incidenza del cancro della mammella per il placebo.

Tabella 1. **Analisi del relativo rischio di cancro della mammella**
Tutti gli studi controllati con placebo combinati

Periodo di tempo dall'assegnazione alla terapia alla diagnosi	Casi trattati con placebo n / N (%)	Casi trattati con raloxifene n / N (%)	Relativo rischio (Raloxifene rispetto al rel. rischio placebo)	Intervallo di affidabilità del 95% per il rel. rischio
Almeno 1 mese	24 / 3195	18 / 6681	0,36	(0,20, 0,64)
Almeno 12 mesi	21 / 3195	10 / 6681	0,23	(0,11, 0,45)

Tabella 2. **Analisi del relativo rischio di cancro della mammella**
Studio ampio di trattamento (7704 pazienti) su donne
postmenopausali con osteoporosi instaurata

Periodo di tempo dall'assegnazione alla terapia alla diagnosi	Casi trattati con placebo n / N (%)	Casi trattati con raloxifene n / N (%)	Relativo rischio (Raloxifene rispetto al rel. rischio placebo)	Intervallo di affidabilità del 95% per il rel. rischio
Almeno 1 mese	21 / 2659	12 / 5317	0,29	(0,15, 0,55)
Almeno 12 mesi	18 / 2659	5 / 5317	0,14	(0,06, 0,32)

Nel caso di studi controllati con placebo, i dati indicano chiaramente che le pazienti assegnate casualmente al raloxifene presentano una diminuita incidenza di cancro della mammella rispetto a pazienti assegnate casualmente al placebo. La stima del relativo rischio approssimativo per tutte le pazienti a cui era stata effettuata una diagnosi almeno un mese dopo l'assegnazione casuale al farmaco sotto studio è 0,36, con un intervallo di affidabilità del 95% (0,20, 0,64), che indica una diminuzione del

64% nel tasso di cancro della mammella. Quando si considera lo studio di trattamento ampio da solo, la stima del relativo rischio approssimativo è 0,29, con un intervallo di affidabilità del 95% (0,15, 0,55) che indica una diminuzione del 71% nel tasso di cancro della mammella. Questi risultati sono altamente significativi dal punto di vista statistico.

Poiché cancro diagnosticati almeno un anno dopo la randomizzazione è molto probabile che rappresentino cancro che non erano clinicamente preesistenti, la richiedente ha anche analizzato i dati considerando soltanto i casi verificatisi almeno 12 mesi dopo la randomizzazione al farmaco in studio. Per tutti gli studi controllati con un placebo combinati, la stima approssimativa del rischio relativo è 0,23, con un intervallo di affidabilità del 95% (0,11, 0,45), che corrisponde ad una diminuzione del 77% dell'incidenza del cancro della mammella. Per lo studio di trattamento ampio, la stima del relativo rischio approssimativo è 0,14, con un intervallo di affidabilità del 95% (0,06, 0,32) che corrisponde ad una diminuzione dell'86% dell'incidenza del carcinoma della mammella. Per analizzare ulteriormente la comparsa di tumori rispetto alla durata dello studio, le Tabelle 3 e 4 rappresentano i dati di relativo rischio che sono divisi in tre periodi di tempo: 1) casi diagnosticati da controlli dopo le mammografie di base, cioè tutti i casi diagnosticati fra 1 e 6 mesi dopo l'assegnazione ad un farmaco in studio; 2) casi diagnosticati da controlli dopo le mammografie ad un anno, cioè tutti i casi diagnosticati fra 6 e 18 mesi dopo l'assegnazione ad un farmaco in studio; e 3) casi diagnosticati da controlli da mammografie a due anni, cioè tutti i casi diagnosticati fra 18 e 30 mesi dopo l'assegnazione ad un farmaco in esame.

La Tabella 3 presenta il relativo rischio di cancro della mammella per ciascun periodo di tempo per tutti gli studi combinati controllati con un placebo.

La Tabella 4 rappresenta le informazioni per un sottogruppo di pazienti riportate nella Tabella 3, cioè le pazienti nello studio di trattamento ampio da 7704 pazienti. In entrambe le tabelle è evidente che il relativo rischio di sviluppare il carcinoma della mammella diminuisce con ciascun successivo periodo di tempo di controllo. Il relativo rischio per entrambe le popolazioni assume un significato statistico al punto nel tempo del controllo dopo due anni.

**Tabella 3. Relativo rischio annuale di cancro della mammella
Tutti gli studi combinati controllati con placebo^a**

Mammografia	Casi trattati con placebo	Casi trattati con raloxifene	Relativo rischio	Intervallo di affidabilità del 95% per il rel. rischio
Base (1-6 mesi)	2	5	1,20	(0,23, 6,15)
Controllo ad un anno (6-18 mesi)	6	7	0,56	(0,19, 1,63)
Controllo a due anni (18-30 mesi)	16	5	0,15	(0,06, 0,36)

^a Randomizzazione--Raloxifene:Placebo è 2.1:1

^b Una paziente alla quale venne diagnosticato un carcinoma della mammella da 30 mesi è esclusa da questa analisi in base alle categorie di tempo.

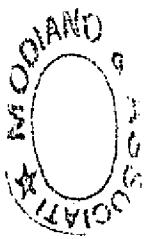


Tabella 4. Relativo rischio annuale di cancro della mammella
Studio di trattamento ampio (7704 pazienti)^a di donne
postmenopausali con osteoporosi instaurata

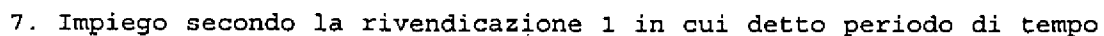
Mammografia	Casi trattati con placebo	Casi trattati con raloxifene	Relativo rischio	Intervallo di affidabilità del 95% per il rel. rischio
Base (1-6 mesi)	2	5	1,25	(0,24, 6,42)
Controllo ad un anno (6-18 mesi)	6	4	0,33	(0,10, 1,11)
Controllo a due anni (18-30 mesi)	13	3	0,12	(0,04, 0,33)

^a Randomizzazione--Raloxifene:Placebo è 2.1:1

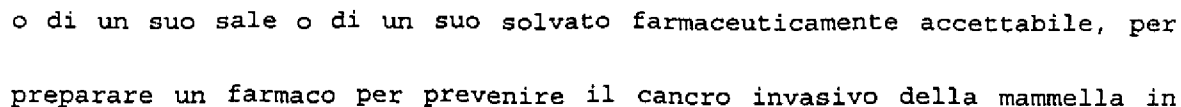
Riassumendo, la figura 1 presenta graficamente l'incidenza di cancro della mammella in tutti gli studi controllati con placebo. (Una paziente che ebbe un carcinoma della mammella diagnosticato dopo 30 mesi è esclusa da questo grafico, così che il grafico rappresenta all'incirca lo stesso periodo di controllo in entrambi i gruppi di trattamento. Le due curve (placebo e raloxifene) sono quasi indistinguibili fino ad un anno, quando diventano divergenti, i casi di cancro della mammella nel gruppo con placebo aumentando ad un tasso più elevato rispetto a quello osservato con raloxifene.

* * * * *

1. Impiego di un composto di formula



14. Impiego di un composto di formula





una femmina umana post-menopausale mediante somministrazione a detta femmina umana post-menopausale, per un periodo di tempo sufficiente, di una dose efficace di detto composto o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

15. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detta dose efficace è fra circa 30 mg e circa 200 mg/giorno.

16. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detta dose efficace è fra circa 50 mg e circa 150 mg/giorno.

17. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detta dose efficace è fra circa 60 mg e circa 120 mg/giorno.

18. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto dosaggio efficace è circa 60 mg/giorno.

19. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto periodo di tempo è almeno sei mesi.

20. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto periodo di tempo è almeno un anno.

21. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto periodo di tempo è almeno due anni.

22. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto periodo di tempo è cronico.

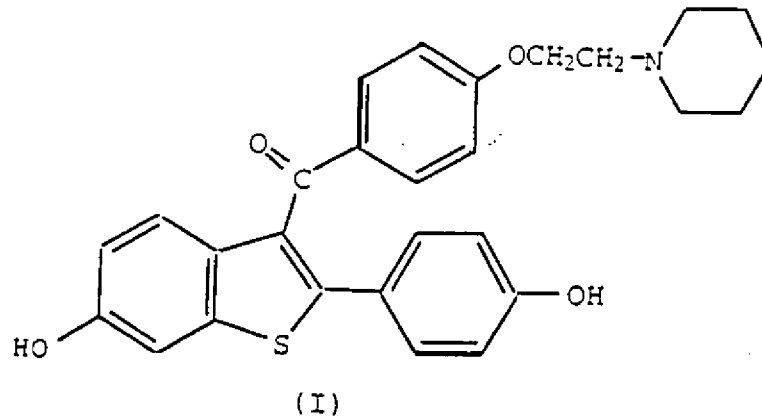
23. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto composto è il suo sale cloridrato.

24. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detta femmina post-menopausale non presenta alcun particolare rischio di sviluppare il cancro della mammella.



25. Impiego secondo la rivendicazione 14 in cui detto cancro della mammella è de novo.

26. Impiego di un composto di formula I



o di un suo sale o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile per preparare un farmaco per prevenire il cancro invasivo della mammella mediante somministrazione ad un essere umano, per un periodo di tempo sufficiente, di una dose efficace di un composto di formula I o di un suo sale o di un suo solvato farmaceuticamente accettabile, detto essere umano non presentando alcun rischio particolare di sviluppare il cancro della mammella.

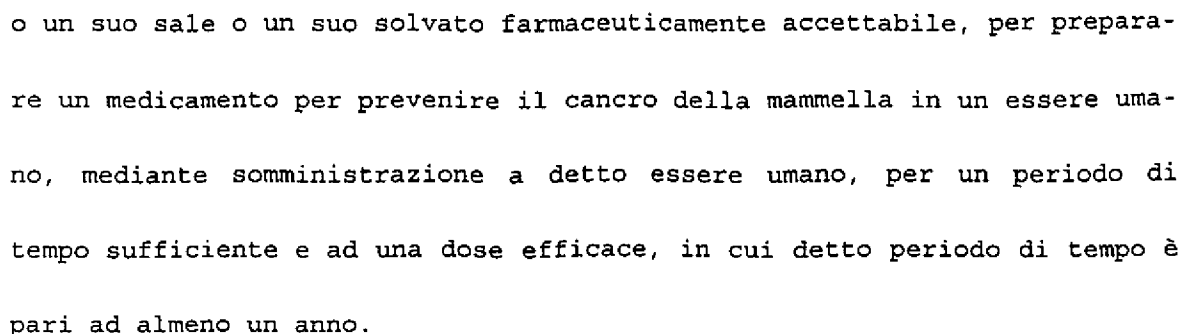
27. Impiego secondo la rivendicazione 26 in cui detta dose efficace è fra circa 30 mg e circa 200 mg/giorno.

28. Impiego secondo la rivendicazione 26 in cui detta dose efficace è fra circa 50 mg e circa 150 mg/giorno.

29. Impiego secondo la rivendicazione 26 in cui detta dose efficace è fra circa 60 mg e circa 120 mg/giorno.

30. Impiego secondo la rivendicazione 26 in cui detto dosaggio efficace è circa 60 mg/giorno.

37. Uso di un composto di formula I





38. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 30 mg e circa 200 mg/giorno.

39. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 50 mg e circa 150 mg/giorno.

40. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 60 mg e circa 120 mg/giorno.

41. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detta dose efficace del composto di formula I è circa 60 mg/giorno.

42. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto periodo di tempo della somministrazione è almeno due anni.

43. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto periodo di tempo della somministrazione è cronico.

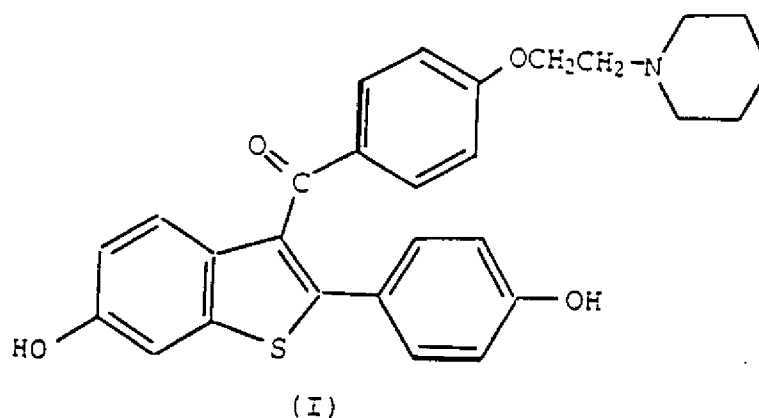
44. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto composto è il suo sale cloridrato.

45. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto essere umano è una femmina postmenopausale, che non presenta alcun particolare rischio di sviluppare il cancro della mammella.

46. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto cancro della mammella è de novo.

47. Uso secondo la rivendicazione 37 in cui detto essere umano è una femmina post-menopausale.

48. Uso di un composto di formula I



o un suo sale o un suo solvato farmaceuticamente accettabile per preparare un medicamento per prevenire il cancro della mammella in un essere umano di sesso femminile post-menopausale mediante somministrazione a detto essere umano di sesso femminile, per un periodo di tempo sufficiente e ad una dose efficace, in cui detto periodo di tempo è pari ad almeno un anno.

49. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 30 mg e circa 200 mg/giorno.

50. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 50 mg e circa 150 mg/giorno.

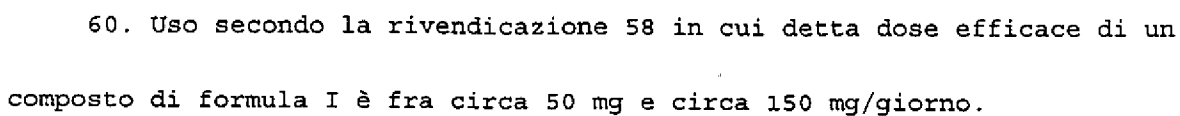
51. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detta dose efficace del composto di formula I è fra circa 60 mg e circa 120 mg/giorno.

52. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detta dose efficace del composto di formula I è circa 60 mg/giorno.

53. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detto periodo di tempo della somministrazione è almeno due anni.

54. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detto periodo della somministrazione è cronico.

55. Uso secondo la rivendicazione 48 in cui detto composto è il suo



61. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detta dose efficace di un composto di formula I è fra circa 60 mg e circa 120 mg/giorno.

62. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detta dose efficace di un composto di formula I è circa 60 mg/giorno.

63. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detto periodo di tempo è almeno due anni.

64. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detto periodo di tempo è cronico.

65. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detto composto è il suo sale cloridrato.

66. Uso secondo la rivendicazione 58 in cui detto essere umano è una femmina post-menopausale.

Il Mandatario:

- Dr. Ing. Guido MODIANO -

MI 97 A 2433

FIGURA 1

