

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

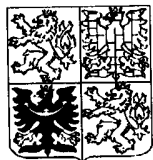
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3411-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 10. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.10.96,**
29.11.96, 10.03.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/029850, 96/9624800,**
97/040260

(33) Země priority: **US, GB, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/45
A 61 K 31/38

(71) Přihlášovatel:

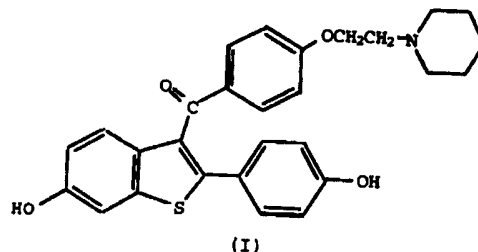
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

Cohen Frederic Jay, Indianapolis, IN, US;
Glusman Joan Ellen, Indianapolis, IN, US;
Knickerbocker Rolnald Keith, Indianapolis,
IN, US;
Nickelsen Nikolaus Thomas, Bad Soden, DE;
Scott Teri Janine, Carmel, IN, US;
Eckert Robert Stephen, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsoby prevence karcinomu prsu

(57) Anotace:

Způsob pro prevenci karcinomu prsu, který obsahuje podání účinného množství sloučeniny vzorce I a jejích farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů po dostatečně dlouhou dobu lidem, kteří potřebují takovou léčbu.

26.01.98

Způsoby prevence karcinomu prsu

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobů prevence karcinomu prsu.

Dosavadní stav techniky

Karcinom prsu je významný lékařský problém pro ženy od třetí dekády věku až do stáří. Nyní se uvádí, že ve Spojených státech amerických mají ženy 1/8 šanci na vývoj tohoto onemocnění během jejich života (do věku osmdesáti let), zatímco jedna z dvaceti osmi žen má během života riziko úmrtí na karcinom prsu (Harris et al., ed. Diseases of the Breast, 1996, str. 159 - 168). Karcinom prsu je třetím nejčastějším nádorovým onemocněním, a nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Je hlavní příčinou mortality u žen, stejně jako je příčinou neschopnosti, psychologického traumatu a ekonomických ztrát. Karcinom prsu je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u žen ve Spojených státech a pro ženy mezi 15 a 54 rokem věku je hlavní příčinou úmrtí na nádorové onemocnění (Forbes, Seminars in Oncology, svazek 24(1), Suppl. 1, 1997: str. S1-20-S1-35). Nepřímé účinky onemocnění také přispívají k mortalitě v důsledku karcinomu prsu včetně následků pokročilého onemocnění, jako jsou metastázy do skeletu nebo do mozku. Komplikace vznikající ze suprese kostní dřeně, radiační fibrosy a neutropenické sepse, kolaterální účinky terapeutických intervencí, jako je chirurgie, radiace, chemoterapie nebo transplantace kostní dřeně také přispívají k morbiditě a mortalitě způsobené touto chorobou.

Epidemiologie tohoto onemocnění, ačkoliv je intenzivně zkoumána, je stále málo jasná. Zdá, že to jsou významné genetické složky, které predisponují některé ženy k rozvoji onemocnění. Ještě není zřejmé, zda je tato genetická složka kausativní nebo permissivní pro onemocnění, nebo zda pouze zvyšuje pravděpodobnost onemocnění. Ačkoliv je dlouhou dobu známo, že karcinom prsu má tendenci vyskytovat se častěji v některých rodinách, nejsou takové analýzy již prediktivní pro výskyt onemocnění u ostatních členů rodiny a mají malou hodnotu pro určení prevalence v obecné populaci. Nyní je uváděno, že pouze 5 % všech karcinomů prsu vzniká v důsledku genetické predispozice (Harris et al., ed. Diseases of the Breast, 1996, str. 159 - 168).

Byly provedeny rozsáhlé klinické a farmakologické výzkumy s cílem zhodnotit vztahy mezi hormonem estrogenem a vznikem a vývojem karcinomu prsu. Rizikové faktory pro onemocnění jsou v zásadě ve vztahu ke kumulativní expozici ženy estrogenu a zahrnují: věk menarché, počet porodů, věk v době prvního dokončeného těhotenství a menopausu. Ačkoliv je mnoho známo o roli estrogenu v projevení onemocnění a o významu estrogení závislosti vzhledem k endokrinní léčbě onemocnění, existuje závažná kontroverze ohledně role estrogenu v patogenesi tohoto onemocnění, t.j. toho, zda je estrogen kauzálním agens (iniciátorem), nebo zda je obligatorním kofaktorem (promotorem) v procesu karcinogeneze.

Estrogen, který zahrnuje 17- β -estradiol, estron a jejich aktivní metabolity, je hlavním pohlavním hormonem u žen, ale kromě toho se zdá, že je také významným homeostatickým hormonem u žen a mužů v jejich dospělosti. Všichni lidé mají určitou

hladinu endogenního estrogenu. U velké většiny lidí se nevyvine karcinom prsu, což podporuje názor, že estrogen, per se, není iniciátorem karcinogenese, tak jako je tomu u chemických karcinogenů nebo u karcinogenů prostředí. Kromě toho, ženy, jak procházejí menopausou s následnou ztrátou endogenní ovariální produkce estrogenů, nevykazují odpovídající redukci rizika tohoto onemocnění. Ve skutečnosti, kromě osobní anamnesy karcinomu prsu je věk jedním z nejvíce rizikových faktorů pro vznik onemocnění. Karcinom prsu je vzácný u žen mladších než 20 let, ale toto riziko s věkem významně stoupá. Ve srovnání s 20 letou ženou má žena ve věku 40 až 49 let 40-krát vyšší riziko, žena ve věku 50 až 59 let 60-krát vyšší riziko a žena nad 60 let má 90-krát vyšší riziko (Forbes, Seminars in Oncology, svazek 24(1), Suppl. 1; 1997: str. S1-20-S1-35).

Hormonální náhradní terapie (HRT) je často doporučována pro postmenopausální a perimenopausální ženy pro zmírnění menopausálních symptomů a pro redukci rizika kardiovaskulárních onemocnění, osteoporosi a jiných závažných následků dlouhodobé estrogení deficiencie. Nicméně, vzhledem k dobře akceptovaným datům o přímém účinku kumulativní životní expozice estrogenům na riziko vzniku karcinomu prsu zde existuje silná diskuse o potenciálu hormonální náhrady na zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u žen. Zatímco krátkodobá HRT (méně než 5 let) je spojena s minimálním nebo se žádným zvýšením rizika, popisují epidemiologické studie a metaanalýzy dlouhodobého užívání HRT (mezi 5 a 7 lety) zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu ze 35 % na 75 % (Grady et al., Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women., Ann. Intern. Med. 117: str. 1016 - 1037, 1992).

Teorie a důkazy týkající se role estrogenu v patogenezi tohoto onemocnění jsou komplexní. Pokusné modely karcinomu prsu u krys vyžadují podání karcinogenu pro indukci tumoru (tumorigenesu), zatímco estrogen se chová jako promotor (spíše než iniciátor) tohoto procesu. Ovariectomie, v těchto zvířecích modelech, bude interferovat s tímto procesem chemicky indukované karcinogenese. U lidí je nicméně načasování karcinogenní události neznámé. Co je známo je to, že ženy, u kterých probíhá předčasná menopauza nebo medikamentosní nebo chirurgická ovariectomie před 40 rokem věku budou mít asi 50% redukci rizika karcinomu prsu ve srovnání se ženami, u kterých probíhá přirozená menopauza ve věku 50 let (Harris et al., ed. Diseases of the Breast, 1996, str. 159 – 168). Je proto logické, že přístupy pro prevenci karcinomu prsu budou zaměřeny na redukci celoživotní expozice estrogenům. Toto může být provedeno farmakologicky indukovanou estrogení deprivací pomocí podání agens, která budou blokovat produkci a/nebo účinek estrogenů kdekoli na ose hypothalamus-hypofýza-gonády. Je nicméně problematické extrapolovat pravděpodobný úspěch zabránění karcinomu prsu, de novo nebo jinak, s použitím agens tohoto charakteru.

Oproti komplexní roli estrogenu v patogenezi tohoto onemocnění, a navzdory kontinuálnímu vývoji dat, byly učiněny významné pokroky v našem chápání účinků estrogenu na již existující karcinom prsu. Estrogen je růstový faktor pro většinu buněk karcinomu prsu v časných stádiích onemocnění. Rychle se dělící buňky jsou citlivé na jeho účinek prostřednictvím estrogenního receptoru. Bylo také stanoveno, ačkoliv to není plně pochopeno, že v určité době tohoto chorobného procesu ztrácejí často transformované (nádorové)

buňky svou citlivost na účinky estrogenu. Případně se většina karcinomových buněk stává nezávislá na estrogenu z hlediska svého růstu a ztrácí svou citlivost na hormonální terapii, která obsahuje: GNRH agonisty, "anti-estrogeny", progestiny a androgeny.

Značného užitku v léčbě karcinomu prsu bylo dosaženo se vznikem a rozšířením hormonálních terapeutických intervencí. Nejčastěji používanou endokrinní terapií je tamoxifen. Pětileté přežití pro ženy s karcinomem prsu se významně zlepšilo při této terapii; nicméně, žádné další výhody nebo lepší přežití není dosaženo při pokračování terapie po více než pět let. Ve skutečnosti data ukazují snížení onemocnění-prostého přežití stejně jako celkového přežití při více než pětiletém užívání tamoxifenu (NSABP B-14 Trial; Fisher et al., Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Node and Estrogen Receptor Positive Tumors, J. Natl. Canc. Inst., svazek 88 (21): str. 1529 - 1542, 1996). Naneštěstí je tamoxifen také asociován s nežádoucími účinky jako je: signifikantně zvýšená incidence venosních tromboembolických příhod, významně zvýšená incidence vasomotorických symptomů nebo návalů horka (v rozsahu 16 - 67%), tvorba katarakty a tvorba aduktu DNA se stále častěji uváděnými, i když klinicky nepotvrzenými, úvahami o jeho potenciálu pro vznik hepatocelulárního karcinomu (pozorovaném experimentálně na zvířecích modelech). Nejzávažnějším účinkem, nicméně, je estrogenní účinek tamoxifenu na dělohu, který způsobuje endometriální hyperplasii a významné zvýšení incidence karcinomů endometria (tří až čtyř-násobné zvýšení rizika po pěti letech podávání tamoxifenu) (Goldhirsch et al., Endocrine Therapies of Breast Cancer, Sem. in Oncology, svazek

24(4), str. 494 – 505, 1996). Z tohoto důvodu a vzhledem chybění zlepšení přežití při dlouhodobém užívání tamoxifenu je nyní terapie tamoxifenem delší než pět let kontraindikována.

Data naznačují, že při dlouhodobé expozici tamoxifenu podléhají buňky karcinomu prsu alteracím, které způsobují, že se u nich vyvíjí rezistence na jeho antiestrogenní účinek a alternativně odpovídají na jeho estrogenní vlastnosti (Santen, Editorial: Long Term Tamoxifen Therapy: Can an Antagonist become an Agonist?, J. Clin. Endo and metab., svazek 81(6), str. 2027 – 2029, 1996). Změny v jakémkoliv kroku signální dráhy estrogenního receptoru mohou být odpovědně za vývoj rezistence na terapii tamoxifenem, kdy některé z nich nezpůsobují zkříženou rezistenci na jiné hormonální terapie a některé z nich vedou ke kompletní necitlivosti na hormonální terapii jakéhokoliv druhu. Jeden mechanismus pro rezistenci na tamoxifen byl přisuzován postupnému vývoji karcinomových buněk z estrogenní závislosti na estrogenní nezávislost (estrogen receptor pozitivní buňky se stávají estrogen receptor negativní). Tak je i přes nejpokročilejší dostupné kombinace léčebných modalit (chirurgie, ozařování a/nebo chemoterapie) dlouhodobá prognosa pro pacienty špatná, zejména je-li přítomno metastatické onemocnění. Je jasné, že zde existuje potřeba lepší terapie a, co je snad nejvýznamnější, kritická potřeba pro prevenci onemocnění v první řadě (de novo, nebo primární prevence).

Ačkoliv byl tamoxifen rozsáhle studován a ověřen jako účinný u již existující choroby, neexistují kompletní, rozsáhlé, prospektivní placebo kontrolované, klinické studie týkající se potenciálního použití této sloučeniny pro primární prevenci

karcinomu prsu. Existují studie, které ukazují, že ženy s anamnesou karcinomu jednoho prsu a léčené tamoxifenem mají sníženou incidenci výskytu nádoru v kontralaterálním prsu. Ačkoliv toto může být interpretováno jako typ prevence onemocnění, není jasné, zda se jedná o antimetastatický účinek nebo o de novo inhibici onemocnění. Pochopení takových rozdílů v biologickém mechanismu je velmi významné pro pokusy o zabránění de novo iniciace onemocnění u zdravých žen bez anamnesy nebo rizikových faktorů pro vznik karcinomu prsu.

V poslední dekádě bylo poukazováno na to, že "anti-estrogenová" terapie, zejména použití tamoxifenu, by měla být studována ohledně svého účinku zabránit de novo karcinomu prsu. Nicméně, zejména vzhledem k nedostatku důkazů benefitu a vzhledem ke známé a potenciální toxicitě tamoxifenu, nebyly provedeny žádné studie prospektivní prevence pro zdravé ženy. Nedávno byly navrženy dvě takové studie prevence a každá studie byla předmětem značné kontroverse. Výsledkem bylo, že studie, která měla být provedena ve Velké Británii, byla považována za nevýhodnou z hlediska poměru rizika a benefitu a nebyla provedena. Podobně v Itálii, úvahy o bezpečnosti týkající se výskytu karcinomu endometria vedly k tomu, že studie o preventivním účinku tamoxifenu jsou prováděny pouze u žen, u kterých byla provedena hysterektomie. Ve Spojených státech byla nicméně taková studie provedena pod záštitou National Cancer Institute. V hodnocení kontroverzních analýz takových studií a enormní velikosti vzorku, který je jinak požadován, je US studie omezena pouze na ženy, které mají vysoké riziko vzniku onemocnění a zahrnuje pre- i post-menopausální ženy (mladé ženy musí mít vyhodnocené riziko ekvivalentní riziku 60-leté ženy pro zařazení do studie). Výsledky této studie

nebudou dostupné po alespoň tři roky. (Pro další informace týkající se argumentů pro potenciální použití tamoxifenu jako chemoprotektivního agens u karcinomu prsu, klinického vývoje a definice vysokého rizika viz: "Breast Cancer Prevention Study: Are Healthy Women Put at Risk by Federally Funded Research?", Transcript of the Hearing Before Subcommittee of the Committee on Governmental Operations, House of Representatives of the One Hundred Second Congress, Second Session, 22.10.1992 (ISBN 0-16-044316-4) a odkazy zde citované).

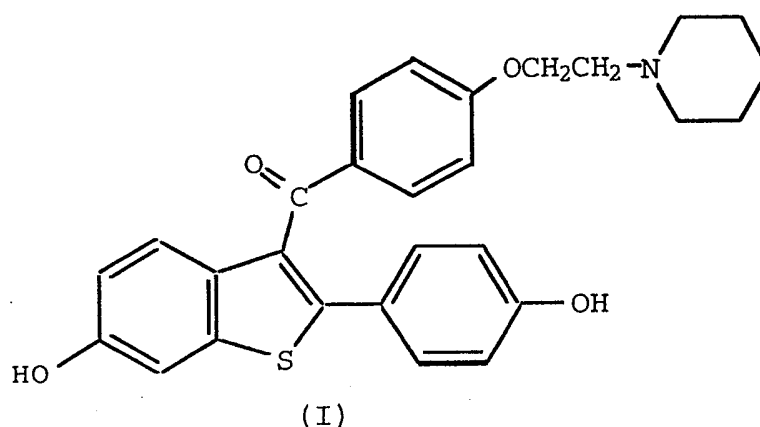
Protože cílem prevence onemocnění je chránit ženy před karcinogenesí (nebo před výskytem prekancerózních lézí) a následným nastartováním nebo progresí invazivního onemocnění (karcinomu), je dlouhodobé užívání preventivního terapeutického agens nutné (Kelloff et al., Approaches to the Development and Marketing Approval Drugs that Prevent Cancer, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, svazek 4, str. 1 - 10, 1995). Toto vyžaduje, aby byla terapie extrémně dobře tolerována, s jedinečným profilem bezpečnosti a minimálními vedlejšími účinky. Raloxifen byl studován u více než 12000 subjektů. Rozsáhlá integrovaná data z fáze III klinických studií raloxifenu pro prevenci nebo léčbu osteoporosy u postmenopauzálních žen byla analyzována na bezpečnost. Pokud jsou všechny dávky raloxifenu integrovány, pak tato analýza obsahuje více než 12850 pacientů-let expozice raloxifenu. Raloxifen byl ověřen jako extrémně dobře tolerovatelný, a jsou minimální důkazy akutní nebo chronické toxicity, založené na téměř 3-letých klinických zkušenostech. Nežádoucí účinky spojené s dlouhodobým užíváním tamoxifenu, oproti tomu, vedou k závažným pochybnostem o jeho vhodnosti pro použití jako

chemoprotektivního agens (Grainger et al., Tamoxifen: Teaching an Old Drug New Tricks, Nat. Med, svazek 2 (4), str. 381 - 385, 1996).

Dosud není demonstrována účinná preventivní terapie pro de novo karcinom prsu. Dále, nepokračují žádné výzkumy nebo nejsou zamýšleny žádné výzkumy zaměřené na prevenci karcinomu prsu u žen v obecné populaci bez zvýšeného rizika vývoje karcinomu prsu. Je jasné, že zde je značná potřeba pro terapii pro prevenci karcinomu prsu pro celou populaci, včetně jedinců s vysokým rizikem, stejně jako jedinců pro bez zvýšeného rizika, a včetně mužů i žen.

Předkládaný vynález poskytuje metody pro prevenci karcinomu prsu, včetně de novo karcinomu prsu.

Vynález je zaměřen na metodu pro prevenci karcinomu prsu u lidí, která obsahuje podávání účinné dávky sloučeniny uvedeným lidem po dostatečně dlouhou dobu, kde uvedená sloučenina má vzorec:



nebo jejích farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátů.

Dále se vynález týká článků výroby, které zahrnují obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené v uvedeném obalovém materiálu, kde obalový materiál obsahuje štítek, který ukazuje, že obalový materiál může být podáván pro prevenci karcinomu prsu, kde farmaceutickým činidlem je sloučenina podle vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázek 1 ukazuje procentuální incidenci karcinomu prsu u pacientů ošetřených placebem nebo raloxifen-hydrochloridem v placebo-kontrolovaných studiích.

Předkládaný vynález se týká objevu, že sloučeniny podle vzorce I jsou užitečné pro prevenci karcinomu prsu. Metody poskytnuté předkládaným vynálezem jsou použitelné pro podání dávky raloxifenu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, která je účinná pro prevenci karcinomu prsu, po dostatečně dlouhou dobu, pacientům, kteří potřebují takovou léčbu.

Termín "prevence", pokud je použit s karcinomem prsu, znamená redukci pravděpodobnosti vzniku nebo vývoje karcinomu prsu u lidí. Termín nezahrnuje léčbu pacientů s diagnostikovaným karcinomem prsu.

Termín "de novo" jak je použit v předkládaném vynálezu, znamená chybění transformace nebo metamorfosy normálních buněk prsu na nádorové nebo maligní buňky v prvním případě. Taková

transformace se může vyskytovat v krocích v jedné buňce nebo v dceřiných buňkách cestou evolučních procesů nebo se může vyskytnout v jedné, pivotalní události. Tento de novo proces je proces odlišný od procesu metastazování, kolonizace nebo šíření již transformovaných nebo maligních buněk z místa primárního tumoru do nových lokalit. Termín "de novo" je asociován s primární prevencí. Tento vynález se také týká podávání sloučeniny podle vzorce I pacientům, kteří mají zvýšené riziko vývoje karcinomu prsu, de novo nebo jiným způsobem.

Osoba, která nemá zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu je ta, u které se může vyvinout de novo karcinom prsu a která nemá žádné důkazy nebo náznaky potenciálního vzniku onemocnění vyšší než je normální riziko a která nikdy neměla diagnosu tohoto onemocnění. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem přispívajícím ke vzniku karcinomu prsu je osobní anamnesa karcinomu prsu, i když zde nejsou žádné důkazy reziduální choroby, osoba je 5 let nebo více po léčbě onemocnění a osoba je považována za "přežívající karcinom prsu". Jiným dobře akceptovaným rizikovým faktorem je rodinná anamnesa onemocnění.

Raloxifen, který je hydrochloridovou solí sloučeniny podle vzorce I se váže na estrogenní receptor a původně se soudilo, že její funkce a farmakologie byla funkcí a farmakologií "anti-estrogenu". Opravdu, raloxifen blokuje účinek estrogenu v některých tkáních; nicméně v jiných tkáních aktivuje raloxifen stejné geny jako estrogen, vykazuje podobnou farmakologii a chová se jako estrogenový agonista, například ve skeletu nebo s ohledem na sérové lipidy. Jedinečný profil, který raloxifen vykazuje a kterým se liší od estrogenu a jiných "anti-estrogenů", je nyní přisuzován jedinečné aktivaci a/nebo

supresi různých genových funkcí komplexem raloxifen-estrogenový receptor oproti aktivaci a/nebo supresi genů komplexem estrogen-estrogenový receptor. Proto, ačkoliv raloxifen a estrogen využívají a kompetují o stejný receptor, farmakologický důsledek genové regulace těchto dvou látek není snadno předpokládatelný a je jedinečný pro každou tuto látku.

Obecně, sloučenina je formulována s běžnými přísadami, ředidly nebo nosiči a je komprimována do tablet, nebo je formulována jako elixiry nebo roztoky pro běžné orální podání, nebo pro podání intramuskulárním nebo intravenózním způsobem. Sloučenina může být podána transdermálně nebo intravaginálně a může být formulována v dávkové formě se zpomaleným uvolňováním, v parenterální formě, depo formách a podobně. Sloučeniny použité v metodách podle předkládaného vynálezu mohou být vyrobeny podle zavedených postupů, jako jsou ty, které jsou podrobně popsány v U.S. patentech č. 4133814, 4418068, 4380635, 5629425, U.K. patentové přihlášce GB 2293602, publikované 3.3.1996 a Evropské patentové přihlášce 95301291 podané 28.2.1995, publikované 6.8.1995, které jsou zde všechny uvedeny jako odkaz. Obecně, proces začíná benzo(b)thiophenem majícím 6-hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)-skupinu. Hydroxylové skupiny počáteční sloučeniny jsou chráněny, tři pozice je acylována a produkt je zbaven chránicí skupiny pro vytvoření sloučenin podle vzorce I. Příklady přípravků takových sloučenin jsou poskytnuty v U.S. patentech a UK přihlášce uvedených výše.

Sloučeniny použité v metodách podle předkládaného vynálezu tvoří farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami a bázemi s mnoha organickými a anorganickými kyselinami

a zásadami a zahrnují fyziologicky akceptovatelné sole, které jsou často používány ve farmaceutické chemii. Takové sole jsou také součástí předkládaného vynálezu. Typické anorganické kyseliny používané pro tvorbu takových solí zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, hypofosforečnou a podobně. Mohou být také použity soli odvozené od organických kyselin jako jsou alifatické mono a dikarboxylové kyseliny, fenyl-substituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové a hydroxyalkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny. Takové farmaceuticky přijatelné soli tak zahrnují acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, methylbenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyryl, fenylbutyrát, β -hydroxybutyrát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, bisulfát, pyrosulfát, sulfid, bisulfid, sulfonát, benzensulfonát, p-brombenzensulfonát, chlorbenzensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát, tartrát a podobně. Preferovanou solí je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční sole jsou typicky

tvořeny reakcí sloučeniny podle vzorce I s ekvimolárním množstvím nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reaktanty jsou obvykle kombinovány ve společném rozpouštědle jako je diethylether nebo benzen. Sůl se normálně sráží z roztoku během jedné hodiny až 10 dní a může být izolována filtrací nebo může být ředidlo odstraněno konvenčními prostředky.

Zásady obecně používané pro tvorbu solí zahrnují hydroxid amonný a hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin, uhličitany, stejně jako alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, alifatické diaminy. Zásady zejména použitelné v přípravě adičních solí zahrnují hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný, uhličitán draselný, methyamin, diethylamin, ethylendiamin a cyklohexylamin.

Farmaceuticky přijatelné soli mají obecně zvýšené charakteristiky rozpustnosti ve srovnání se sloučeninami, od kterých jsou odvozeny a tak jsou často přijatelnější pro formulaci jako kapaliny nebo emulze.

Farmaceutické formulace mohou být připraveny postupy v oboru známými. Například, sloučenina může být formulována s běžnými přísadami, ředidly nebo nosiči a formována do tablet, kapslí, suspensí, prášků a podobně. Příklady přísad, ředidel a nosičů, které jsou vhodné pro takové formulace, zahrnují: plnidla a nastavovadla jako je škrob, cukry, manitol a deriváty kyseliny křemičité; vazebná činidla jako je karboxymethylceluloza a jiné deriváty celulozy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčující činidla jako je glycerol;

dezintegrační činidla jako je uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný; činidla pro zpomalené rozpouštění jako je parafin; akcelerátory resorpce jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče jako je kaolin a bentonit a lubrikanty jako je talek, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylglykoly.

Sloučeniny mohou být také formulovány jako elixiry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo jako roztoky vhodné pro parenterální podání, například intramuskulárním, subkutánním nebo intravenózním způsobem. Kromě toho, sloučeniny se dobře hodí pro dávkové formy se zpomaleným uvolňováním a podobně. Formulace mohou být také konstituovány tak, aby uvolňovaly aktivní složku pouze nebo preferovaně v určité části zažívacího traktu, pokud možno po určitou dobu. Potažení, obaly a ochranné matrice mohou být vyrobeny, například, z polymerních substancí nebo vosků.

Jednotlivá účinná a dostatečná doba a dávka sloučeniny podle vzorce I nutná pro prevenci karcinomu prsu bude podle předkládaného vynálezu záviset na fyzikálních charakteristikách pacienta, způsobu podání a souvisejících faktorech, které budou zhodnoceny ošetřujícím lékařem. Preferovaná doba podávání je alespoň šest měsíců, lépe alespoň jeden rok a nejlépe alespoň dva roky, nebo chronicky. Obecně, akceptovaná a účinná denní dávka bude od asi 0,1 do asi 1000 mg/den, a lépe od asi 30 do asi 200 mg/den, a ještě lépe od asi 50 do asi 150 mg/den. Nejvíce preferovaný rozsah dávky je mezi asi 60 a asi 120 mg/den, kdy 60 mg/den je zejména preferováno.

Rozsah dávek zde popsany není míněn jako omezení rozsahu vynálezu. Spíše než to rozsah dávek dokresluje vynález a vynález zahrnuje ty rozsahy, které jsou funkčně ekvivalentní poskytnutím objevených chemo-preventivních charakteristik sloučeniny. Proto, zatímco jisté způsoby podání mohou počítat s různými rozsahy dávek sloučeniny podle vzorce I pro účinné použití podle vynálezu, takové různé rozsahy dávky budou, jelikož jsou funkčně ekvivalentní uvedeným rozsahům, obsaženy ve vynálezu.

Dále, dávkové rozsahy zde uvedené jsou založeny na hydrochloridové soli sloučeniny podle vzorce I. Proto je 60 mg dávka ekvivalentní 55,71 mg volné báze. Odborník v oboru bude schopen spočítat ekvivalenty volné báze jakékoliv sloučeniny podle vzorce I, která je farmaceuticky přijatelná. Například, "okolo 60 mg" bude obsahovat 55 až 65 raloxifen-hydrochloridu, zatímco toto bude obsahovat 51,73 až 60,35 volné báze.

Je také výhodné podat sloučeninu orálním způsobem. Pro takové účely jsou dostupné následující orální dávkové formy.

Formulace

Formulace 1: Želatinové kapsle

Kapsle z tuhé želatiny jsou připraveny následujícím způsobem:

Pří sada	Množství (mg/kapsli)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob, NF	0 - 650
škrobový tekoucí prášek	0 - 650
silikonová kapalina 350 centistokes	0 - 15

Pří sady jsou smí seny, protlačenyny přes U.S. síto č. 45 mesh a plněny do kapslí z tuhé želatiny.

Pří klad y formulací kapslí obsahují ty, které jsou ukázány dále:

Formulace 2: Raloxifenové kapsle

Pří sada	Množství (mg/kapsli)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob, NF	112
škrobový tekoucí prášek	225,3
silikonová kapalina 350 centistokes	1,7

Formulace 3: Raloxifenové kapsle

Pří sada	Množství (mg/kapsli)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob, NF	108
škrobový tekoucí prášek	225,3
silikonová kapalina 350 centistokes	1,7

Formulace 4: Raloxifenové kapsle

Přísada	Množství (mg/kapsli)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob, NF	103
škrobový tekoucí prášek	225,3
silikonová kapalina 350 centistokes	1,7

Formulace 5: Raloxifenové kapsle

Přísada	Množství (mg/kapsli)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob, NF	150
škrobový tekoucí prášek	397
silikonová kapalina 350 centistokes	3,0

Specifické formulace uvedené výše mohou být změněny ve shodě s poskytnutými rozumnými variacemi.

Tabletová formulace je připravena za použití přísad uvedených dále:

Formulace 6: Tablety

Přísada	Množství (mg/tabletu)
raloxifen.HCl	30 - 200

celuloza, mikrokrystalická	0 - 650
oxid křemičitý, odkouřený	0 - 650
kyselina stearová	0 - 15

Složky jsou smíseny a stlačeny do kapslí.

Alternativně, tablety, které každá obsahují 0,1 - 1000 mg aktivní složky, jsou vyrobeny následujícím způsobem:

Formulace 7: Tablety

Příísada	Množství (mg/tabletu)
raloxifen.HCl	30 - 200
škrob	45
celuloza, mikrokrystalická	35
polyvinylpyrrolidon	4
(jako 10% roztok ve vodě)	
karboxymethylceluloza sodná	4,5
stearát hořečnatý	0,5
talek	1

Aktivní složka, škrob a celuloza jsou protlačeny přes U.S. síto 45 mesh a důkladně promíseny. Roztok polyvinylpyrrolidonu je smísen se vzniklým práškem, který je potom protlačen přes U.S. síto č. 45 mesh. Takto produkované granule jsou sušeny při 50 až 60 °C a potom jsou protlačeny přes U.S. síto č. 18 mesh. Sodný karboxymethyl škrob, stearát hořečnatý a talek, předem protlačené přes U.S. síto č. 60 mesh, jsou potom

25.01.99

přidány ke granulím, které jsou, po smísení, stlačeny na přístroji pro výrobu tablet za vzniku tablet.

Suspenze, které obsahují 0,1 - 1000 mg léčiva na 5 ml dávku jsou vyrobeny následovně:

Formulace 8: Suspenze

Přísada	Množství (mg/5 ml)
raloxifen.HCl	30 - 200
karboxymethyl celuloza sodná	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
příchuť	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5 ml

Léčivo je protlačeno přes U.S. síto č. 45 mesh a smíseno s karboxymethylcelulozou sodnou a sirupem za vzniku jemné pasty. Roztok kyseliny benzoové, příchuť a barvivo jsou ředěny ve vodě a přidány, za mísení. Potom je přidán dostatečný objem vody pro produkci požadovaného objemu.

Preferované tabletové formulace obsahují následující dvě:

Formulace 9:

Přísada	Množství (mg)	funkce
raloxifen.HCl	60,0	aktivní
postřikem sušená laktoza	30,0	solubilní ředidlo
bezvodá laktoza	12,0	solubilní ředidlo
povidon	12,0	vazebná složka
Polysorbat 80	2,4	zvlhčovací činidlo
zesítěný povidon	14,4	dezintegrant
stearát hořečnatý	1,2	lubrikant
(hmotnost náplně tablety	240,0)	
potahový film		
bílá barvicí směs	12,0	barvivo
talek	stopa	leštidlo
karnaubský vosk	---	leštidlo

Formulace 10:

Přísada	Množství (mg)	funkce
raloxifen.HCl	60,0	aktivní
postřikem sušená laktoza	29,4	solubilní ředidlo
bezvodá laktoza	120,0	solubilní ředidlo
povidon	12,0	vazebná složka
Polysorbat 80	2,4	zvlhčovací činidlo
zesítěný povidon	14,4	dezintegrant
stearát hořečnatý	1,2	lubrikant
(hmotnost náplně tablety	240,0)	

potahový film		
bílá barvicí směs	12,0	barvivo
talek	stopa	leštadlo
karnaubský vosk	---	leštadlo

Testovací postupy

Pro podporu použití předkládaného vynálezu jsou dále prezentovány výsledky bezpečnosti fáze III klinických studií s raloxifenem.

Většina případů karcinomu prsu se vyskytuje v rozsáhlé studii léčby probíhající osteoporosy u 7704 postmenopausálních žen s diagnostikovanou osteoporosou. Nicméně další případy byly popsány u postmenopausálních žen s rizikem osteoporosy. Studie zde popisované jsou dvojitě slepé studie a placebem kontrolované; většina má trvání přibližně tři roky a byly navrženy pro určení účinnosti raloxifenu pro prevenci nebo pro léčbu osteoporosy u postmenopausálních žen. Kromě toho studie poskytují informace o kardiovaskulárním zdravotním stavu a o jiných zdravotních stavech (včetně incidence karcinomu prsu). Pacientky byly náhodně rozděleny tak, aby dostaly buď placebo, 30 mg, 60 mg, 120 mg nebo 150 mg léčiva na den, orálně. Ani pacienti, ani výzkumníci neznali rozdělení léku (dvojitě slepý pokus). Všechny pacientky ve všech skupinách dostaly denně doplněk vápníku asi 500 mg/den. Kromě toho, pacientky ve velké, studii léčby o 7704 pacientkách dostaly vitamin D, 400 - 600 IU/den.

Subjekty vybrané pro tyto studie jsou postmenopausální ženy (alespoň dva roky od doby poslední menstruační periody), věkový rozsah je od asi 55 do 80 let.

Typická vylučovací kritéria pro účast v těchto studiích zahrnovala: 1) přítomnost vážného systémového onemocnění, 2) akutní nebo chronickou chorobu jater, 3) významné poškození ledvinných funkcí, 4) subjekty, které podle názoru výzkumníků, mají špatné lékařské nebo psychiatrické rizikové faktory pro zařazení do klinické studie, např. abusus alkoholu nebo drog, atd., 5) subjekty s jakoukoliv anamnesou nádorového onemocnění během 5 let před vstupem do této studie, kromě superficiálních lézí, např. basocelulárního karcinomu kůže, 6) přítomnost abnormálního děložního krvácení. Nejdůležitějším vylučovacím kritériem bylo vyloučení žen nynější nebo minulou osobní anamnesou karcinomu prsu nebo jiných neoplasií závislých na estrogenech. Tato vylučovací kritéria generovala populaci subjektů, které odráží obecnou populaci s ohledem na riziko vývoje karcinomu prsu, nebo jinými slovy, těch osob, které nemají zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu.

Potenciální subjekty byly vyšetřovány před zařazením do studie. Od subjektů byla odebrána jejich lékařská anamnesa a byl zjištěn jejich současný zdravotní stav. U všech potenciálních pacientů byl požadován buď základní mamogram, nebo ultrazvukové vyšetření prsu, nebo musely mít tato vyšetření během 12 měsíčního období před vstupem do studie. Ve většině studií je vyžadováno mamografické vyšetření během dvou let; nicméně, jsou doporučovány mamogramy ročně. Všechny subjekty s diagnostikovaným a popsáním karcinomem prsu byly ihned vyloučeny z účasti na studii a místním výzkumníkem byly

odeslány k vhodnému onkologickému zhodnocení a péči.

Pro všechny placebem kontrolované studie o trvání alespoň 6 měsíců a u všech subjektů, které obdržely více než jeden měsíc léčby studovaným léčivem bylo popsáno celkem 42 případů karcinomu prsu: 24 případů bylo pozorováno v placebo skupině oproti 18 ve skupině s raloxifenem. Celkový poměr sestavení skupin pro randomizované pacienty (raloxifen ku placebo) je asi 2:1.

Výsledky ukázané v tabulkách 1 - 4 jsou pro pacienty s histopatologickou diagnosou karcinomu prsu. Data obsahují výsledky z volitelného jednoročního mamogramu, stejně jako nutných základního a dvouletého mamogramu. Pokud byla provedena diagnosa karcinomu prsu, byly subjekty vyloučeny ze studie a jejich stav byl odhalen pro určení terapie (ramena), do kterého byly zařazeny (t.j. které studované léčivo dostávaly).

Pro studie uvedené v tomto vynálezu byl počet pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do skupin dostávajících placebo přibližně 3195. Počet pacientů náhodně přidělených do skupin dostávajících raloxifen (všechny dávky dohromady) byl asi 6681). (V rozsáhlé studii o 7704 pacientech nebylo zakodování terapie odhaleno pro pacienty, kteří zůstávají zařazení do studie. Proto je počet pacientů zařazených do každé skupiny terapie odhadnut).

Výsledky ukázané dále jsou pro pacienty, u kterých byl diagnostikován karcinom prsu v jakoukoliv dobu během studie, ale alespoň jeden měsíc po náhodném zařazení do léčebných skupin (placebo nebo raloxifen). Tabulka 1 předkládá výsledky

28.01.98

ze všech placebo-kontrolovaných studií, s daty pro všechny dávky raloxifenu dohromady. Tabulka 2 předkládá podskupinu případů presentovaných v tabulce 1, přesněji pacienty zařazené do rozsáhlé léčebné studie o 7704 pacientech, ve které se vyskytla většina případů karcinomu prsu. Dvě dávky raloxifenu v této léčebné studii jsou 60 mg/den a 120 mg/den. Protože incidence karcinomu prsu se zvyšuje s věkem, je očekáváno, že léčebná studie bude mít vyšší incidenci karcinomu prsu (průměrný věk pacientů je 67 let v době vstupu do studie). Tabulka předkládá počet případů karcinomu prsu (n) na každou léčenou skupinu, celkový počet pacientů zařazených do této léčby (N) a hodnocení relativního rizika pro vznik karcinomu prsu a interval 95% důvěryhodnosti pro relativní riziko vzniku karcinomu prsu. Všimněte si, že pokud je horní hranice intervalu 95% důvěryhodnosti je menší než 1,0, pak je zde statisticky signifikantní důkaz (na 5% hladině), že incidence karcinomu prsu při raloxifenu je nižší než incidence karcinomu prsu pro placebo.

Tabulka 1 - Analýza relativního rizika karcinomu prsu
Všechny placebem kontrolované studie dohromady

Doba od zařazení do terapie k diagnose	Placebo n/N (%)	Raloxifen n/N (%)	Relativní riziko (raloxifen ku placebo)	Interval 95% důvěryhodnosti pro relativní riziko
Alespoň 1 měsíc	24/3195	18/6681	0,36	(0,20, 0,64)
Alespoň 12 měsíců	21/3195	10/6681	0,23	(0,11, 0,45)

Tabulka 2- Analýza relativního rizika karcinomu prsu
Rozsáhlá (7704 pacientů) léčebná studie
postmenopausálních žen s rozvinutou osteoporosou

Doba od zařazení do terapie k diagnose	Placebo n/N (%)	Raloxifen n/N (%)	Relativní riziko (raloxifen ku placebo)	Interval 95% důvěryhodnosti pro relativní riziko
Alespoň 1 měsíc	21/2659	12/5317	0,29	(0,15, 0,55)
Alespoň 12 měsíců	18/2659	5/5317	0,14	(0,06, 0,32)

V těchto placebem kontrolovaných studiích data jasně ukazují, že pacienti náhodně přidělení do raloxifenové skupiny měli sníženou incidenci karcinomu prsu ve srovnání s pacienty náhodně přidělenými do placebové skupiny. Odhad hrubého relativního rizika pro všechny pacienty diagnostikované alespoň jeden měsíc po zařazení do skupiny studovaného léku je 0,36, s intervalem 95% důvěryhodnosti (0,20, 0,64), což ukazuje 64% snížení výskytu karcinomu prsu. Pokud je rozsáhlá léčebná studie posuzována samostatně, pak je odhad hrubého relativního rizika 0,29, s intervalem 95% důvěryhodnosti (0,15, 0,55), což ukazuje 71% snížení výskytu karcinomu prsu. Tyto výsledky jsou vysoce statisticky signifikantní.

Protože karcinomy diagnostikované alespoň 1 rok po randomizaci pravděpodobně reprezentují karcinomy, které nebyly klinicky preexistující, analyzovali jsme také data týkající se pouze těch případů, které se vyskytly alespoň 12 měsíců po randomizaci do skupin studovaných léků. Pro všechny placebem kontrolované studie je odhad hrubého relativního rizika 0,23, s intervalem 95% důvěryhodnosti (0,11, 0,45), což koresponduje se 77% snížením incidence karcinomu prsu. Pro velkou léčebnou studii je odhad hrubého relativního rizika 0,14, s intervalem 95% důvěryhodnosti (0,06, 0,32), což koresponduje se 86% snížením incidence karcinomu prsu.

Pro další analýzu výskytu tumorů s ohledem na dobu studie prezentují tabulky 3 a 4 data relativního rizika, která jsou rozdělena do třech období: 1) případy diagnostikované při sledování základního mamogramu, t.j. všechny případy diagnostikované mezi 1 a 6 měsícem po přidělení do skupin; 2) případy diagnostikované při sledování jednoročního mamogramu,

t.j. všechny případy diagnostikované mezi 6 a 18 měsícem po přidělení do skupin; a 3) případy diagnostikované při sledování dvouletého mamogramu, t.j. všechny případy diagnostikované mezi 18 a 30 měsícem po přidělení do skupin.

Tabulka 3 předkládá relativní riziko karcinomu prsu pro každé období pro všechny placebem kontrolované studie dohromady. Tabulka 4 předkládá informace pro podskupinu pacientů presentovaných v tabulce 3, přesněji pro pacienty zařazené do rozsáhlé léčebné studie o 7704 pacientech. V obou tabulkách je zřejmé, že relativní riziko vzniku karcinomu prsu klesá s každým dalším časovým obdobím. Relativní riziko pro obě populace dosahuje statistické signifikance po dvou letech sledování.

Tabulka 3 Roční relativní riziko karcinomu prsu
Všechny placebem kontrolované studie dohromady^a

Mamogramy ^b	Placebo	Raloxifen	Relativní riziko	Interval 95% důvěryhodnosti pro relativní riziko
základní (1-6 měsíců)	2	5	1,20	(0,23, 6,15)
jednoroční sledování (6-18 měsíců)	6	7	0,56	(0,19, 1,63)
dvouleté sledování (18-30 měsíců)	16	5	0,15	(0,06, 0,36)

^a Randomizace - raloxifen:placebo je 2,1:1

^b Jeden pacient, který měl diagnostikovaný karcinom prsu po 30 měsících je vyloučen z této analýzy podle časových kategorií.

Tabulka 4 Roční relativní riziko karcinomu prsu
Rozsáhlá (7704 pacientů) léčebná studie^a
postmenopausálních žen s rozvinutou osteoporosou

Mamogramy	Placebo	Raloxifen	Relativní riziko	Interval 95% důvěryhodnosti pro relativní riziko
základní (1-6 měsíců)	2	5	1,25	(0,24, 6,42)
jednoroční sledování (6-18 měsíců)	6	4	0,33	(0,10, 1,11)
dvouleté sledování (18-30 měsíců)	13	3	0,12	(0,04, 0,33)

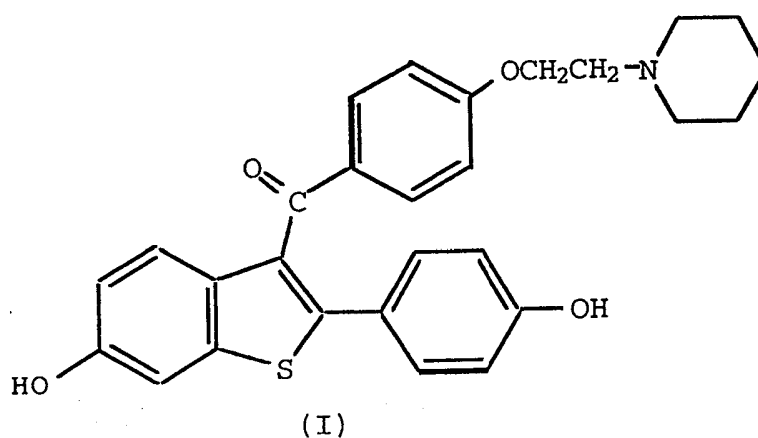
^a Randomizace - raloxifen:placebo je 2,1:1

Jako konečné shrnutí, obrázek 1 graficky prezentuje incidenci karcinomu prsu ve všech placebem kontrolovaných studiích. (Jeden pacient, který měl karcinom prsu diagnostikovaný po 30 měsících je vyloučen z tohoto grafu, takže graf reprezentuje přibližně stejné období sledování v obou léčených skupinách). Dvě křivky (placebo a raloxifen) jsou téměř nerozlišitelné do 1 roku, kdy se stávají divergentními, s tím, že výskyt karcinomu prsu ve skupině s placebem stoupá více než je pozorováno ve skupině s raloxifenem.

PV3411-94
26.01.98

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelné sole nebo solvátu v přípravě léčiv pro prevenci karcinomu prsu u lidí, kde uvedené léčivo je podáváno uvedeným lidem po dostatečnou dobu a v účinné dávce.

2. Použití podle nároku 1, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 30 mg až asi 200 mg/den.

3. Použití podle nároku 1, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 50 mg až asi 150 mg/den.

4. Použití podle nároku 1, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 60 mg až asi 120 mg/den.

5. Použití podle nároku 1, kde uvedená účinná dávka je 60 mg/den.

6. Použití podle nároku 1, kde uvedená doba je nejméně šest měsíců.

7. Použití podle nároku 1, kde uvedená doba je nejméně jeden rok.

8. Použití podle nároku 1, kde uvedená doba je nejméně dva roky.

9. Použití podle nároku 1, kde uvedená doba je trvale.

10. Použití podle nároku 1, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

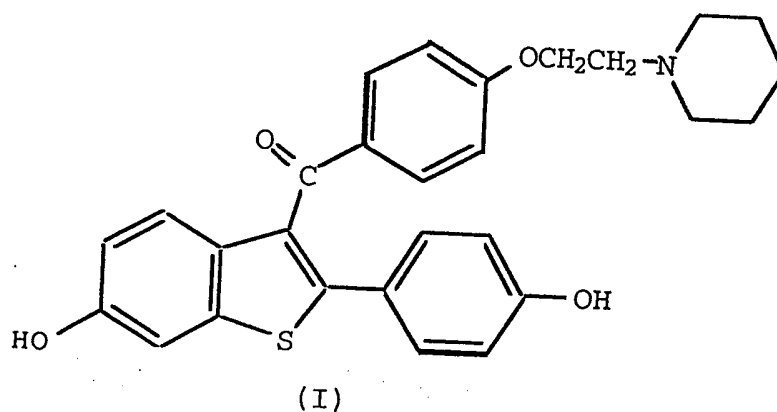
11. Použití podle nároku 1, kde uvedeným člověkem je postmenopausální žena, bez významného rizika vzniku karcinomu prsu.

12. Použití podle nároku 1, kde uvedený karcinom prsu je de novo.

13. Použití podle nároku 1, kde uvedeným člověkem je postmenopausální žena.

26.01.98

14. Použití sloučeniny vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelné sole nebo solváty v přípravě léčiv pro prevenci karcinomu prsu u postmenopausální ženy, kde uvedené léčivo je podáváno uvedeným postmenopausálním ženám po dostatečnou dobu a v účinné dávce.

15. Použití podle nároku 14, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 30 mg až asi 200 mg/den.

16. Použití podle nároku 14, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 50 mg až asi 150 mg/den.

17. Použití podle nároku 14, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 60 mg až asi 120 mg/den.

18. Použití podle nároku 14, kde uvedená účinná dávka je 60 mg/den.

19. Použití podle nároku 14, kde uvedená doba je nejméně šest měsíců.

21. Použití podle nároku 14, kde uvedená doba je nejméně dva roky.

23. Použití podle nároku 14, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

25. Použití podle nároku 14, kde uvedený karcinom prsu je de novo.

Oc1ccc(cc1)-c2c(s3cc(O)ccc32)C(=O)c4ccc(OCCN5CCCCC5)cc4

(I)

nebo její farmaceuticky přijatelné sole nebo solvátu v přípravě léčiv pro prevenci karcinomu prsu u lidí bez významného rizika vzniku karcinomu prsu, kde uvedené léčivo je

podáváno uvedeným lidem po dostatečnou dobu a v účinné dávce.

27. Použití podle nároku 26, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 30 mg až asi 200 mg/den.

28. Použití podle nároku 26, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 50 mg až asi 150 mg/den.

29. Použití podle nároku 26, kde uvedená účinná dávka je mezi asi 60 mg až asi 120 mg/den.

30. Použití podle nároku 26, kde uvedená účinná dávka je 60 mg/den.

31. Použití podle nároku 26, kde uvedená doba je nejméně šest měsíců.

32. Použití podle nároku 26, kde uvedená doba je nejméně jeden rok.

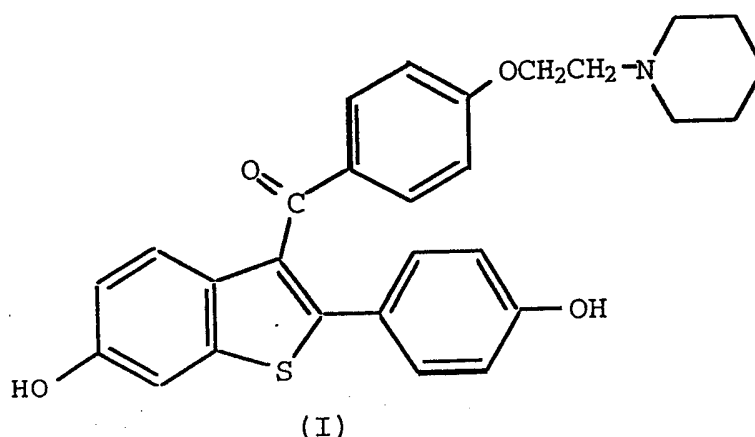
33. Použití podle nároku 26, kde uvedená doba je nejméně dva roky.

34. Použití podle nároku 26, kde uvedená doba je trvale.

35. Použití podle nároku 26, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

36. Použití podle nároku 26, kde uvedený člověk je postmenopausální žena.

37. Výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené v uvedeném obalovém materiálu, kde uvedený obalový materiál obsahuje štítek, který ukazuje, že uvedené farmaceutické agens může být podáno, po dostatečně dlouhou dobu v účinné dávce, pro prevenci karcinomu prsu u lidí a kde uvedené farmaceutické činidlo je sloučenina vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

38. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 30 mg a 200 mg/den.

39. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 50 mg a 150 mg/den.

40. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 60 mg a 120 mg/den.

28.01.98

41. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je 60 mg/den.

42. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň šest měsíců.

43. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň jeden rok.

44. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň dva roky.

45. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání trvale.

46. Výrobek podle nároku 36, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

47. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený člověk je postmenopausální žena bez zvýšeného rizika vzniku karcinomu prsu.

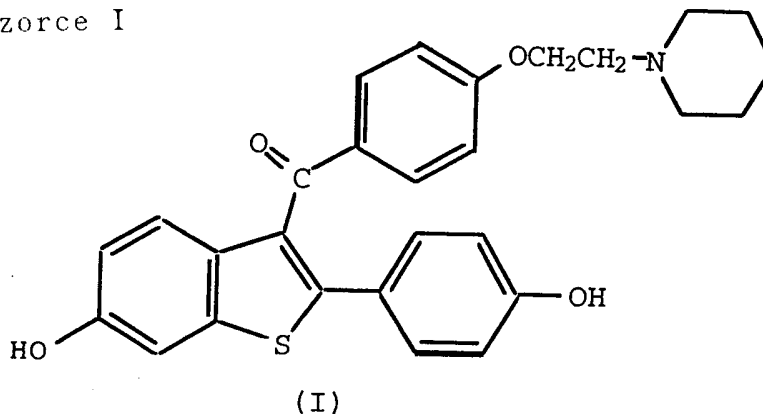
48. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený karcinom prsu je de novo.

49. Výrobek podle nároku 36, kde uvedený člověk je postmenopausální žena.

50. Výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené v uvedeném obalovém materiálu, kde uvedený obalový materiál obsahuje štítek, který ukazuje, že uvedené

26.01.98

farmaceutické činidlo může být podáno, po dostatečně dlouhou dobu v účinné dávce, pro prevenci karcinomu prsu u postmenopausálních žen, kde uvedené farmaceutické činidlo je sloučenina vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

51. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 30 mg a 200 mg/den.

52. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štátek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 50 mg a 150 mg/den.

53. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 60 mg a 120 mg/den.

54. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je 60 mg/den.

55. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že

doba podávání je alespoň šest měsíců.

56. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň jeden rok.

57. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň dva roky.

58. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání trvale.

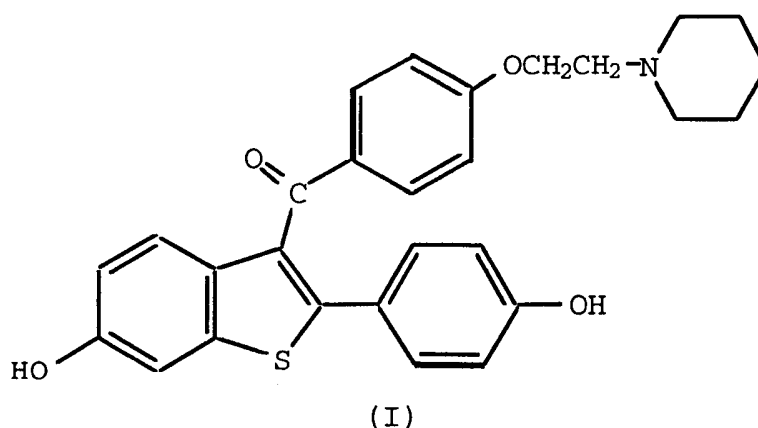
59. Výrobek podle nároku 50, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

60. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený člověk je postmenopausální žena bez zvýšeného rizika vzniku karcinomu prsu.

61. Výrobek podle nároku 50, kde uvedený karcinom prsu je de novo.

62. Výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené v uvedeném obalovém materiálu, kde uvedený obalový materiál obsahuje štítek, který ukazuje, že uvedené farmaceutické činidlo může být podáno, po dostatečně dlouhou dobu v účinné dávce, pro prevenci karcinomu prsu u lidí bez zvýšeného rizika vzniku karcinomu prsu, kde uvedené farmaceutické činidlo je sloučenina vzorce I

2001-00



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

63. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 30 mg a 200 mg/den.

64. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 50 mg a 150 mg/den.

65. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je mezi asi 60 mg a 120 mg/den.

66. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že účinná dávka sloučeniny podle vzorce I je 60 mg/den.

67. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň šest měsíců.

68. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň jeden rok.

69. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání je alespoň dva roky.

70. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený štítek ukazuje, že doba podávání trvale.

71. Výrobek podle nároku 62, kde uvedená sloučenina je její hydrochloridová sůl.

72. Výrobek podle nároku 62, kde uvedený člověk je postmenopausální žena.

26.01.98

Obrázek 1

