

SUPERINTENDENC

10-40510

T. J. W. P. O. C.
19-05-2010



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN-
BORDEAUX 2

Dirección: 146 rue Léo Saignat, F-33076
Bordeaux Cedex, Francia.

Nacionalidad o domicilio: Bordeaux Cedex,
Francia.

Lugar de Constitución: Francia.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/002746 **Fecha** 16 de octubre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/050567 A3 **Fecha** 23 de abril de 2009

6 TÍTULO (54) USO DE UN BETA BLOQUEANTE PARA LA FABRICACIÓN DE UN
MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS. (Folio 69)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/00 A 61K 31/4045
A 61P 35/00

8 Prioridad

SI ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

EUROPA

Estados Unidos de América

(32) Fecha

19 de octubre de 2007

21 de noviembre de 2007

(31) Número de Solicitud

07291273.6

60/989,507

9 Comprobante de pago No. 10-18,043 // 10-10,969 // 10-11,094 // 10-7,155 // 10/11,125

Fecha 08/03/10 // 10/02/10 // 10/02/10 // 29/01/10 // 10/02/10

10

ANEXOS

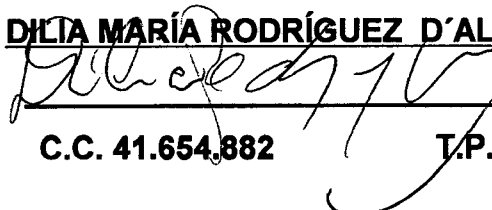
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **LÉAUTÉLABRÈZE, Christine**
(23 Promenade des Girondins, F33185 Le Haillan, Francia);
- 2.) **DUMAS DE LA ROQUE, Éric**
(4 rue du Capitaine Gilles, F-33140 Villenave d'Ornon, Francia);
- 3.) **TAIEB, Alain**
(2 rue Lenôtre, F-33000 Bordeaux, Francia);
- 4.) **THAMBO, Jean-Benoît**
(15 rue de Strasbourg, F-33000 Bordeaux, Francia).

P2521

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,043
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	29,370,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 300,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,969
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI
			280,000.00
		TOTAL :	\$ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 11,094
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,155
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				7006	29/01/2010	12,105,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 11,125
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de un beta bloqueante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los hemangiomas, por ejemplo de un los hemangiomas infantiles. El beta bloqueante puede ser un beta bloqueante no selectivo, por ejemplo propranolol. La presente invención proporciona una alternativa a los compuestos conocidos, por ej., corticoides, interferón o vincristina, que se usan generalmente para el tratamiento de los hemangiomas.

MEMORIA DESCRIPTIVA

USO DE UN BETA BLOQUEANTE PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS HEMANGIOMAS

Campo técnico

La presente invención se refiere al uso de un beta bloqueante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los hemangiomas, por ejemplo de los hemangiomas infantiles.

También se describe un método para el tratamiento de los hemangiomas por el uso de la presente invención.

En el siguiente texto, las referencias en negrita entre paréntesis son referencias adjuntas a los documentos citados y la publicación también se enumera en referencia después de la parte de « Ejemplos » de la memoria descriptiva.

Arte previo

Los hemangiomas capilares infantiles (IH), hemangiomas en niños son más comúnmente reconocidos en la piel y el hígado. Los hemangiomas capilares infantiles (IH) son los tumores de tejido blando más comunes de la infancia, que aparecen en 4 a 10% de los niños de 1 año tal como se describe en Frieden IJ et al, "Infantile

hemangiomas: current knowledge, future directions, Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas", *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406 **[1]**.

EL IH está constituido de una mezcla compleja de tipos celulares que incluyen una mayoría de células endoteliales, asociadas con pericitos, células dendríticas y mastocitos. Las células endoteliales derivadas de hemangiomas proliferantes son de origen clónico como se describe en el documento **[1]** y en Bielenberg D.R. et al, "Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor", *INF-beta. Int. J. Oncol.*; 14:401-408 **[10]**, Boye E, et al. La clonalidad y el comportamiento alterado de las células endoteliales de los hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52 **[9]** sugiere que los hemangiomas surgen de la expansión clónica de una célula precursora endotelial, que podría derivarse de una célula madre a hematopoyético como se describe en **[1]**.

Las células endoteliales del IH exhiben un fenotipo molecular distintivo caracterizado por positividad inmunohistoquímica en el documento **[1]**: tanto indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) como LYVE-1 positivos en IH de fase temprana y perdidos durante la maduración en un fenotipo

vascular sanguíneo, transportador de glucosa (Glut-1), Lewis Y Ag (Le Y), FcRγII, merosina, CCR6, y CD 15.

Los reguladores del crecimiento e involución del IH aún están poco comprendidos, pero se ha demostrado que durante su fase de crecimiento, participan dos principales factores pro-angiogénicos: factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que están presentes in situ, pero también en sangre y orina se describen en el documento [1] y en Mancini A.J. et al, "Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas", A.m. J. Dermatopathol. 1996; 18:505-514 [11].

Además, la hibridación in situ para el receptor de VEGF (VEGF-R) en el IH proliferativo ha demostrado que los VEGF-R se distribuyen en forma uniforme en todo el hemangioma y aún no están ensamblados en los vasos sanguíneos.

Durante la fase de crecimiento del IH, los estudios histológicos han mostrado que las células endoteliales e intersticiales están en estado proliferativo (tinción MIB1 fuertemente positivo) como se describe en Mancini et al. La proliferación y apoptosis dentro de los hemangiomas capilares juveniles. Am J Dermatopathol 1996;18:505-14 [10] y por otra parte durante la fase de involución las células exhiben marcadores de apoptosis como se describen en [10] y

Razon M.J. et al, "Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma", Microcirculation 1998; 5:189-195 [11] Una hipótesis para explicar la apoptosis celular endotelial en los hemangiomas capilares es la expresión de ICAM-1 en la superficie celular, pero una posibilidad alternativa puede ser la pérdida de factores estimuladores tales como VEGF [1].

El sistema adrenérgico es el principal regulador de la función cardíaca y vascular. Las células endoteliales capilares expresan receptores adrenérgicos beta 2 como se describe en D'Angelo G. et al, "cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation", J. Cell Biochem. 1997; 67:353-366 [13] que modulan la liberación de NO, lo que causa vasodilatación dependiente del endotelio. Además, los receptores beta adrenérgicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G y cuando son activados por las catecolaminas adrenérgicas pueden promover una serie de vías de transducción de señales intracelulares como se describe en Iaccarino G, et al. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. Circ Res 2005; 97:1182-1189 [12] and [13]. La estimulación de receptor beta puede

inducir modificaciones de las vías de transducción de señales de los factores angiogénicos tales como VEGF o bFGF como se describe en [13]. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de AMPc inhibe la proliferación de células endoteliales inducidas por VEGF y bFGF. Las elevaciones de AMPc farmacológicas o mediadas por el receptor beta adrenérgico bloquean la activación inducida por mitógenos de la vía de señalización del MAPK que lleva al bloqueo de la actividad Raf-1 por medio del aumento de la actividad PKA [13].

Además, se ha demostrado que el bloqueo beta puede inducir la apoptosis de las células endoteliales capilares cultivadas como se describe en Sommers Smith S.K. et al, "Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells", In Vitro Cell Dev. Biol. Anim. 2002; 38:298-304 [14].

A pesar de su curso autolimitado benigno, los IH comunes rara vez son responsables durante su fase proliferativa para las complicaciones locales tales como ulceración o hemorragia. Los llamados IH alarmantes descritos por ejemplo en Enjolras O. et al. "Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases", Pediatrics 1990;85:491-8 [4] pueden alterar las funciones vitales o sensoriales especialmente cuando se presentan en

las vías aéreas superiores y las áreas orbitales respectivamente.

Además, los IH causan al menos desfiguración cosmética transitoria que desencadena morbilidad psicológica primero en los padres y posteriormente en los niños tal como se describe en el documento [1] y en Tanner J.L. et al, "Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation, Pediatrics", 1998; 101:446-452 [2].

Los corticoides sistémicos o intralesionales se usan como tratamientos de primera línea para las lesiones problemáticas durante la fase proliferativa descrita en Bennett ML et al, Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas, An evidence-based evaluation, Arch. Dermatol. 2001; 137 :1208-13 [3].

Sin embargo, aun a altas dosis (2 a 5 mg/kg de peso corporal/día), las tasas de respuesta al tratamiento varía de 30 a 60% como se describe en los documentos [1], [3] y [4]. Los efectos adversos son usualmente transitorios y limitados tales como rostros cushingoides, irritabilidad, supresión de crecimiento, pero pueden causar más miocardiopatía hipertrófica de mayor preocupación.

Otras opciones de tratamiento que incluyen interferón alfa 2a y 2b (40 a 50% de respuesta completa 1-3 dosis mU/m²/día) (millones de unidades por m²) pero en

riesgo de neurotoxicidad se han informado en niños de menos de 1 año, como se describe en los documentos [1] y [5]; también se usa vincristina para sus propiedades antimitóticas como se describe en el documento [1] pero sus bien conocidos inconvenientes son neuropatía periférica, constipación y toxicidad hematológica.

Además los nuevos factores antiangiogénicos tales como avastatina están contraindicados en niños pequeños debido a sus efectos secundarios.

Más aún, ya que la mayoría de pacientes que reciben tratamiento son lactantes o niños pequeños, la tolerancia del paciente para los compuestos conocidos es de primordial importancia.

En consecuencia, se necesitan compuestos alternativos, más eficientes y menos tóxicos para el tratamiento de IH, en particular de los hemangiomas capilares infantiles. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

Descripción de la invención

Propranolol es un beta bloqueante no selectivo bien tolerado comúnmente usado en niños pequeños para indicaciones cardiológicas como describió Villain E et al en Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome, Eur. Heart J.

2004; 25:1405-11 [6], Fritz K.I. et al, Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. J Perinatol 1998;18:38-44 [7], y Kilian K. in Hypertension in neonates causes and treatments, J. Perinat Neonatal Nurs. 2003; 17:65-74 [8]. Pero este beta bloqueante y los beta bloqueantes en general nunca han sido experimentados ni descriptos para usar en el tratamiento de los hemangiomas.

Los presentes inventores son los primeros en haber experimentado y observado que los beta bloqueantes pueden ser muy eficientes para controlar el crecimiento de los IH e incluso para tratar los IH. Las observaciones y los resultados experimentales se proporcionan en la presente solicitud.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de beta bloqueante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los hemangiomas.

«Beta bloqueante» también en la presente memoria a un agente bloqueante del receptor beta, agente bloqueante del receptor beta adrenérgico, agente beta bloqueante, agente bloqueante del receptor beta o beta adrenérgico o cualquier otra denominación que indica un producto químico que inhibe la unión de los agonistas, naturales o

artificiales, a receptores beta adrenérgicos de cualquier tipo (beta-1, beta-2, beta-3 u otros).

De acuerdo con la presente invención, el beta bloqueante puede ser un beta bloqueante no selectivo, un beta bloqueante selectivo beta 1, una mezcla de antagonistas alfa-1/beta adrenérgicos, un beta bloqueante selectivo beta 2. El beta bloqueante también puede ser una mezcla de dos o más beta bloqueantes.

Los ejemplos de beta bloqueantes que se pueden usar en la presente invención se describen en Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, undécima edición, capítulo 10, pp 271-295, 2006 **[19]**.

Con preferencia, de acuerdo con la presente invención, cuando se usa un beta bloqueante no selectivo, se puede seleccionar por ejemplo del grupo que comprende alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, medroxalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propafenona (propafenona es un fármaco que bloquea los canales de sodio que también es un antagonista del receptor beta adrenérgico), propranolol, sotalol, timolol o sus sales aceptables para uso farmacéutico. Se puede usar una mezcla de ellos.

Cuando se usa un beta bloqueante selectivo beta 1 de acuerdo con la presente invención, se puede seleccionar por ejemplo del grupo que comprende acebutolol, atenolol,

betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.

El beta bloqueante también se puede tener una actividad simpaticomimética intrínseca como acebutolol, betaxolol, carteolol, carvedilol, labetalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol

Con preferencia, el beta bloqueante es propranolol o una sal farmacéutica de esta, por ejemplo L o D-propranolol o una mezcla de ellos. La mezcla puede ser una mezcla de L y D-propranolol, con una cantidad de estos de 0:1 a 1:0, por ejemplo 1:1. La sal aceptable para uso farmacéutico del propranolol puede ser clorhidrato de propranolol o cualquier otra preparación de propranolol, sea que la preparación cambie o altere o no las propiedades farmacocinéticas o la metabolización del propranolol.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para tratar los hemangiomas capilares infantiles.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento también puede ser un medicamento para tratar otros tumores vasculares, por ejemplo los seleccionados del grupo que comprende hemangiomas (es decir, hemangioma epitelioides, hemangioma sinusoidal, hemangioma de células fusiformes), angioma en penacho, hemangioendotelomas (es decir, hemangioendoteloma kaposiforme), hemangioma en el

síndrome de von Hippel-Lindau, angiofibroma y angioliipoma en enfermedad de Bourneville, granuloma piogénico, angiosarcomas, por ejemplo sarcoma de Kaposi, malformaciones arteriovenosas en expansión, proliferación vascular asociada al tumor. La referencia M. Wassef y coll. Vascular tumours y malformations, classification, pathology y imaging. Ann Chir Plast Esth 2006; 51:263-281 **[20]** describe la clasificación anatomopatológica de estos tumores de proliferación anatomopatológica de estos tumores de proliferación activa.

El medicamento puede estar en cualquier forma que se pueda administrar a un ser humano o animal. La administración se puede llevar a cabo en forma directa, es decir, pura o sustancialmente pura, o después de mezclar el beta bloqueante con un vehículo y/o medio aceptable para uso farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un jarabe o una solución inyectable.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para administración oral seleccionado del grupo que comprende una formulación líquida, una forma de dosis efervescente oral, un polvo oral, un sistema de múltiples partículas, una forma de dosis bucodispersable.

Por ejemplo, cuando el medicamento es un medicamento administración oral, puede estar en forma de formulación líquida seleccionada del grupo que comprende una solución, un jarabe, una suspensión, una emulsión y gotas orales. Cuando el medicamento está en forma de una forma de dosis efervescente oral, puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende comprimidos, gránulos, polvos. Cuando el medicamento está en forma de un polvo oral o un sistema de múltiples partículas, puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende microesferas, gránulos, mini comprimidos y micro gránulos. Cuando el medicamento es la forma de una forma de dosis bucodispersable, puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende comprimidos bucodispersables, obleas liofilizadas, películas delgadas, un comprimido masticable, un comprimido y una cápsula, una goma masticable medicinal.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para las vías bucal y sublingual, por ejemplo seleccionada del grupo que comprende comprimidos bucal o sublingual, preparación muco adhesiva, pastillas de disolución oral, gotas y spray oromucosales.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para administración

tópica transdérmica, por ejemplo seleccionada del grupo que comprende ungüentos, crema, gel, loción, parche y espuma.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para la administración nasal, por ejemplo seleccionada del grupo que comprende gotas nasales, spray nasal, polvo nasal.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para administración rectal, por ejemplo supositorio o cápsula de gelatina dura.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede ser un medicamento para administración parenteral, por ejemplo, administración subcutánea, intramuscular, intravenosa.

Los expertos en el arte entienden claramente que el término "espuma" como se usa en la presente se refiere a la formulación farmacéutica del medicamento para su uso práctico. Por ejemplo, el medicamento puede estar en una forma seleccionada del grupo que comprende una forma inyectable (por ejemplo como Avlocardyl® 5 mg/ml), jarabe (por ejemplo como Efferalgan® 3%), suspensión oral (por ejemplo como Efferalgan® 3%), un sedimento (por ejemplo como Dafalgan® 1 g), polvo (por ejemplo como Doliprane® 100 mg), gránulos (por ejemplo como Zoltum® 10 mg), spray, parche transdérmico (por ejemplo como Cordipatch® 5 mg/24h) o forma local (crema, loción, colirio) (por ejemplo como crema

Dermoval[®], como loción Betneval[®] y como colirio Chibroxine[®] respectivamente).

En estos ejemplos, el beta bloqueante, por ejemplo de los beta bloqueantes anteriormente citados, por ejemplo propranolol, se puede agregar o puede reemplazar los ingredientes activos de dichos medicamentos.

El vehículo aceptable para uso farmacéutico puede ser cualquier vehículo aceptable para uso farmacéutico conocido que se usa para la administración de un beta bloqueante a un ser humano o a un animal, que depende del sujeto. Por ejemplo, este vehículo se puede seleccionar del grupo que comprende por ejemplo el monometoxi-polietilenglicol (por ejemplo como en Viraferonpeg[®]) o liposoma (por ejemplo como en Ambizome[®]).

El medio puede ser cualquier medio conocido que se usa para la administración de un beta bloqueante a un ser humano o a un animal, que depende del sujeto. Por ejemplo, este medio se puede seleccionar del grupo que comprende por ejemplo cremóforo (por ejemplo como en Sandimmun[®]) o celulosis (por ejemplo como en Avlocardyl[®] LP 160 mg).

La forma farmacéutica del fármaco se selecciona con respecto al ser humano o animal tratado. Por ejemplo, para un niño o bebé, se prefiere un jarabe o una inyección. La administración se puede llevar a cabo con una pipeta graduada en peso.

De acuerdo con la presente invención, el medicamento puede comprender cualquier dosis aceptable para uso farmacéutico y eficiente del beta bloqueante para tratar hemangiomas. Por ejemplo, el medicamento puede comprender una dosis que permite una administración de 1 a 5 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo de 2 a 4 mg/kg de peso corporal/día.

En un segundo aspecto, la presente invención también describe un método de tratar un sujeto que sufre de hemangiomas. Este método comprende el paso de administrar a dicho sujeto un beta bloqueante.

Los hemangiomas y los beta bloqueantes, así como las formulaciones usables se definieron anteriormente.

La administración se puede realizar usando cualquier vía farmacéutica conocida por los expertos y útiles para administrar un beta bloqueante. Los ejemplos de formas administrables de medicamentos se proporcionaron anteriormente. Por ejemplo, la administración se puede realizar por inyección directa del beta bloqueante. Esta forma de administración, así como un jarabe, es obviamente la preferida para los bebés.

La administración se puede definir de modo que permita la aplicación de una dosis eficiente y aceptable para uso farmacéutico para el tratamiento los hemangiomas. Por ejemplo, la administración puede comprender una dosis

de 1 a 5 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo de 2 a 4 mg/kg de peso corporal/día. La administración se puede llevar acabo con una dosis o con una pluralidad de dosis por día.

Los inventores de la presente solicitud demuestran claramente en forma experimental un fuerte efecto antiangiogénico en los hemangiomas capilares infantiles (IH) con el uso de un beta bloqueante.

Otras investigaciones llevadas a cabo por los presentes inventores con respecto al hemangioma muestran que los receptores adrenérgicos beta 2 están presentes en la superficie de las células endoteliales del hemangioma (ver los siguientes ejemplos). Esto confirma que los resultados obtenidos con la presente invención, proveen explicaciones fisiopatológicas y confirman el mecanismo de acción de los beta bloqueantes en el marco de la presente invención. Esto también confirma el vínculo entre la eficiencia del propranolol y su actividad como beta bloqueante.

Debido a que los nuevos factores antiangiogénicos del arte previo tal como avastatina están contraindicados en los niños pequeños debido a sus efectos secundarios, el uso de propranolol de acuerdo con la presente invención constituye una alternativa segura a los corticoides sistémicos e incluso al interferón o vincristina.

El propranolol es un beta bloqueante no selectivo con débil actividad simpaticomimética intrínseca y su efecto terapéutico drástico sobre los IH se podría explicar por tres mecanismos:

1. un efecto vasoconstrictor periférico que induce hipoxia celular, el propranolol es responsable para la vasoconstricción periférica, y este efecto es inmediatamente visible en el IH que nosotros hemos tratado.

2. una expresión disminuida de los genes de VEGF y bFGF por medio de regulación por disminución de la vía Raf/MAPK, o la vía de HIF (Giatromanoloki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A, Simopoulos C, Sivridis E [17]. La activación de la vía HIF-2alfa/VEGF en hemangiomas capilares cutáneos (Shyu KG, Liou JY, Wang BW, Fang WJ, Chang H. Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J Biomed Sci. 2005 ; 12 : 409-420[18])).

3. un efecto desencadenante de la apoptosis sobre las células endoteliales capilares.

En los resultados experimentales descriptos en la presente a continuación, se observó un cambio de color de rojo intenso a púrpura, asociado con un ablandamiento palpable de la lesión en bebés que presentaban un IH. Este efecto podría inducir una hipoxia crónica del hemangioma

responsable de la detención de la proliferación celular endotelial.

Sin embargo, en las experimentaciones de los inventores, la mejora progresiva del IH bajo tratamiento con propranolol sugiere fuertemente una acción sostenida sobre los factores de crecimientos proliferativos.

No es evidente si en este aspecto los blancos del tratamiento son las células endoteliales mismas, u otras células tales como células intersticiales o mastocitos. El tercer mecanismo posiblemente involucra explicar que la involución del IH es una apoptosis celular endotelial temprana inducida por el bloqueo beta.

Sin embargo el recrecimiento del hemangioma en dos de los casos presentados, cuando el tratamiento se detuvo durante la fase proliferativa del IH, no avala esta hipótesis. Además, en el segundo caso los inventores no hallaron marcadores celulares de apoptosis por inmunohistoquímica usando anticuerpos para las caspasas 3 y 8 escindidas.

Además, en la actualidad el uso de los beta bloqueantes está ampliamente difundido en pacientes neonatos o niños con una buena tolerancia en enfermedades cardíacas así como el síndrome de QT largo que se muestra en el documento Villain E. et al, "Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT

syndrome", Eur. Heart J. 2004; 25:1405-1411 [6], cardiomiopatía hipertrófica mostrado en el documento Fritz K.I. et al, "Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports y literature review", J. Perinatal 1998; 18:38-44 [7] o hipertensión como se muestra en el documento Kilian K. et al, "Hypertension in neonates causes y treatments", J. Perinat. Neonatal Nurs 2003; 17: 65-74 [8].

Esta invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos con respecto a las ilustraciones anexas que no deberían interpretarse como limitación.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es una ilustración que muestra el aspecto de un hemangioma después de 4 semanas de un tratamiento de esteroides sistémico, antes de comenzar el tratamiento de propranolol.

- La Figura 2 es una ilustración que muestra el aspecto del hemangioma solo siete días después del inicio del tratamiento de propranolol de acuerdo con la presente invención.

- La Figura 3 es una ilustración que muestra los resultados experimentales a los 6 meses donde el niño aún continúa tratado de acuerdo con la presente invención y el

tratamiento de esteroides sistémico previo se detuvo a los 2 meses.

- La Figura 4 es una ilustración que muestra los resultados experimentales a los 9 meses del tratamiento con propranolol de acuerdo con la presente invención.

- La Figura 5 es una ilustración obtenida con un método inmunohistoquímico que muestra que los receptores beta 2 están expresados en las células endoteliales de los IH

- La Figura 6 es una ilustración obtenida con un método inmunohistoquímico que muestra que HIF1 alfa (tinción roja) se expresa en las células endoteliales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 : Primeros experimentos de acuerdo con la presente invención

Un bebé varón se presentó con IH que involucra la pirámide nasal. A los 2 meses, se introdujeron esteroides sistémicos debido a la disnea asociada con partición nasal y necrosis de columela. Después de un tratamiento de un mes a razón de 3 mg/kg de peso corporal/día (mg/kg/día] de prednisolona, el hemangioma se estabilizó, pero la necrosis nasal avanzó. Debido a que el lactante rechazó progresivamente tomar comprimidos de prednisolona, nosotros introdujimos una dosis equivalente de betamethasona en

gotas (0,5 mg/kg/día). A los 4 meses, el hemangioma detuvo el crecimiento y se curaron las ulceraciones intranasales.

Sin embargo, el lactante volvió en una visita de control con taquicardia a 180 a 200 pulsos por minuto, asociado con un soplo cardíaco sistólico. UNA ecografía cardíaca demostró una miocardiopatía hipertrófica obstructiva, que justifica un descenso de la dosis de betametasona de 3 a 2 mg/kg de peso corporal/día (mg/kg/día).

En consecuencia nosotros hemos iniciado un tratamiento con un beta bloqueante, propranolol (nombre químico IUPAC: (2RS)-1-[1-metiletil)amino]-3(naftalen-1iloxi)propan-2-ol) a 3 mg/kg/día. El propranolol se administró como una cápsula que contiene polvo de propranolol comercial. El día después del comienzo del tratamiento con propranolol el hemangioma cambió de color de rojo intenso a púrpura, y se ablandó. La betametasona fue reemplazada con prednisolona, la que disminuyó progresivamente y se detuvo a las 6 semanas después de la iniciación del propranolol.

A pesar de la disminución de esteroides sistémicos, el IH aún continúa la mejora. A los 5 meses y $\frac{1}{2}$, cuando se ha detenido la administración de esteroides, no se pudo advertir rebote el tamaño ni coloración del IH. A los 14 meses, el niño estaba aún bajo propranolol, y la

cardiomiopatía hipertrófica inducida por corticoides había regresado. El IH estaba completamente plano, con solo persistencia de telangiectasias cutáneas en un fondo de piel con cambio de coloración amarillo-anaranjado y secuelas de necrosis intranasal y de la columela.

Ejemplo 2 : segundo experimento de acuerdo con la presente invención

El segundo lactante, un trillizo varón, nacido a las 30 semanas, presentó desde el nacimiento un IH similar a placa que involucra el miembro superior derecho entero y las áreas frontoparietal y del párpado superior derechos.

A un mes de edad desarrolló un componente subcutáneo en 3 áreas que incluyen el párpado superior, la región de la parótida y el pliegue axilar. Debido al riesgo de la privación visual de la prednisolona comenzó a razón de 3 mg/kg/día.

Sin embargo, después de 2 semanas del tratamiento de la situación no fue bajo control y nosotros decidimos incrementar la prednisolona a razón de 5 mg/kg/día durante 2 semanas.

A pesar de este régimen el IH continuó agrandándose y a los 2 meses fue imposible la apertura del párpado, el lado derecho de la cara se deforma por un tumor enorme como se muestra en la figura anexa 1. Además el pliegue axilar

fue ocupado por un componente del IH tumoral que mide clínicamente 5 cm de diámetro.

MRI mostró anomalías no intracerebrales, pero reveló que las áreas orbitales extra y intraconal involucradas en el IH y fue responsable de la exoftalmía. Además, el MRI demostró que el IH parodital estaba en continuidad con un componente intracervical compresivo que produce desviación traqueal y esofágica; la masa axilar midió 26 mm x 45 mm x 40 mm y se extendió al apéndice pulmonar derecho.

Una ecografía cardíaca mostró un gasto cardíaco aumentado.

La dosis de prednisolona se redujo a 3 mg/kg/día y se inició un tratamiento con propranolol, 2 mg/kg/día, de acuerdo con la presente invención.

Como en el lactante previo (ver ejemplo anterior 1), las lesiones se ablandaron solo 12 horas después del comienzo de propranolol.

Siete días después, fue posible la apertura ocular espontánea debido a la reducción drástica en tamaño del componente subcutáneo del hemangioma como se muestra en la ilustración presentada en la figura 2 anexa. Las masas parotídeas y axilares se redujeron considerablemente de tamaño.

Estos resultados inesperados obtenidos con la presente invención se deben comparar con los presentados en la ilustración de la figura 1 anexa que muestran el aspecto del hemangioma antes del tratamiento con propranolol y después de 4 semanas de un tratamiento con esteroides previo (2 semanas a 3 mg/kg/d y 2 semanas a 5 mg/kg/d).

El tratamiento con prednisolona disminuyó progresivamente mientras que el IH continuó mejorando. A los 3 meses se obtuvo una muestra biopsia del brazo, que muestra un típico IH. Las células endoteliales demostraron escasa tinción con el anticuerpo monoclonal MIB-1, lo que sugiere una actividad proliferativa débil para un IH en un lactante pequeño.

Con el fin de medir un posible papel proapoptótico del propranolol, se realizaron análisis inmunohistoquímicos usando anticuerpos monoclonales caspasa-3 y 8 anti-escindidas (Ozyme, Saint Quentin en Yvelines, Francia), pero no demuestra inmunotinción positiva [15].

La prednisolona se detuvo a los 4 meses, sin ningún rebote, pero la interrupción de 3 días del tratamiento con propranolol fue responsable de un aumento moderado del tamaño del hemangioma de las áreas del párpado y parotídeas superiores.

La reintroducción del tratamiento con propranolol a razón de 2 mg/kg/día fue exitosa después de solo 24 horas.

A los 6 meses, la apertura del ojo fue satisfactoria y no se advirtió deterioro visual mayor. los componentes hemangiomatosos parotídeos y axilares no fueron palpables y el IH había desaparecido en forma considerable tanto en cara como brazo.

La Figura 3 proporciona una ilustración que muestra estos resultados experimentales a los 6 meses cuando el niño aún continúa tomando 2 mg/kg/d de propranolol pero los esteroides sistémicos se detuvieron desde los 2 meses. No se advirtió el componente subcutáneo del hemangioma, y el componente cutáneo desapareció considerablemente. Además el niño no sufrió ningún deterioro visual.

A los 9 meses, el tratamiento se detuvo, sin ningún recrecimiento del IH como se muestra en la ilustración de la figura anexa 4.

Ejemplo 3 : tercera experimentación de acuerdo con la presente invención

Una bebé presentó un IH periocular derecho, que se advirtió primero a las 3 semanas y se localizó en el canto interno. A los 2 meses, el componente subcutáneo del IH se extendió en la órbita y limitó la apertura del párpado superior.

La ecografía doppler demostró un IH que mide 32 mm de diámetro y 12 mm de espesor.

Después de obtener el consentimiento informado de los padres, ella se trató con propranolol 2 mg/kg/día. El achatamiento de la lesión se notó en 12 horas, seguido por una mejora progresiva.

Una ecografía de control realizada 7 días después del comienzo del propranolol, mostró una disminución del tamaño del IH : 21 mm de diámetro versus 32 mm y 6 mm de espesor versus 12 mm, sin modificaciones hemodinámicas.

Se detuvo la administración de propranolol después de un mes, pero se notó un nuevo incremento de tamaño del IH, por lo que se necesita la reanudar el tratamiento.

A los 7 meses el IH estaba plano y había perdido color, y la ecografía no pudo identificar ningún componente subcutáneo.

La administración de propranolol se detuvo a los 8 meses sin ningún rebote del hemangioma.

Otros siete niños que padecen hemangiomas se han tratado con propranolol y se obtuvieron resultados similares. No se observó fracaso del tratamiento con la presente invención. Esta clase de resultados nunca se obtuvieron en el arte previo, por ejemplo con terapia con corticoides o interferón.

En síntesis, estos ejemplos muestran claramente que el propranolol tiene un fuerte efecto antiangiogénico en el IH. Debido a que nuevos factores antiangiogénicos tales

como avastatina están contraindicados en niños pequeños debido a sus efectos secundarios, el propranolol, puede constituir una alternativa razonablemente segura a los corticoides sistémicos e incluso al interferón o vincristina.

Ejemplo 4 : Comentarios y otros resultados experimentales

Los inventores han observado casualmente que el propranolol, beta bloqueante no selectivo bien tolerado comúnmente usado en niños pequeños para indicaciones cardiológicas, puede controlar la fase de crecimiento del IH informado en Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB. El propranolol para los hemangiomas severos de la infancia. New Engl J Med 2008, 358; 24:2650-51 [16]. Una explicación posible de esta relación de sexo distorsionada es que la activación de la vía HIF-2alfa y la posterior sobreexpresión del VEGF por las células endoteliales están involucradas en la patogénesis de los hemangiomas capilares cutáneos (Giatromanolaki et al, The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary haemangiomas. Pathology 2005:149-51 [17]). En forma sorprendente, es estudio de los beta bloqueantes para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca, Shyu et al. reveló que el cardivedilol revierte

la proteína y ARNm de HIF-1alfa y VEGF a los valores basales (Shyu et al., Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy y overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha y vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J Biomed Sci. 2005 ; 12 :409-420 [18]). Otras búsquedas se realizan mirando la cascada angiogénica corriente abajo de los receptores beta adrenérgicos in vivo e in vitro en los IH y en posibles determinantes genéticos que influyen en el fenotipo de HI.

Histología e inmunohistoquímica

La biopsia de piel se embebió en parafina, se cortó en secciones de 5 µm y se tiñeron con hematoxilina-eosina para evaluar la morfología general. Para visualizar la presencia del receptor alfa2-adrenérgico y el nivel de expresión de HIF1-alfa, las secciones se incubaron respectivamente con el receptor alfa2-adrenérgico antihumano de conejo monoclonal 1:100 (PA1-20659, ABR, Golden, USA) o HIF1-alfa antihumano de ratón monoclonal 1:1000 (ab8366, abcam, Cambridge, UK) toda la noche a 4°C. Como sistema secundario, nosotros usamos sistema de peroxidasa de rábano picante Envision (K4002, K4000 Dako, Trappes, Francia) que mejora la sensibilidad de tinción dirigida contra conejo para el receptor alfa2-adrenérgico y de ratón para HIF1-alfa. Las secciones se revelaron con

aminoetilcarbamida (K3461, Dako, Trappes, Francia) y se tiñeron en contraste con hematoxilina.

Los hallazgos inmunohistoquímicos preliminares mostraron que los receptores beta2 (figura anexa 5) se expresan en las células endoteliales del IH. HIF1 alpha (figura anexa 6) también se expresó en las células endoteliales del IH tal como se observó recientemente.

Listado de referencia

[1] Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, y coll. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406.

[2] Tanner JL, Dechert MP, BA; Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998; 101:446-452.

[3] Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. An evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 :1208-13.

[4] Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.

[5] Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 1992; 326:1456-63.

[6] Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Guicheney P, Hainque B, Lucet V, Bonnet D. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:1405-11.

[7] Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports y literature review. *J Perinatol* 1998; 18:38-44.

[8] Kilian K. Hypertension in neonates causes y treatments. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003; 17:65-74.

[9] Boye E, Yu Y, Paranya G, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality y altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52.

[10] Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol* 1996;18:505-14.

[11] Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5:189-95.

[12] Iaccarino G, Ciccarelli M, Soriento D, Galasso G, Campanile A, Santulli G, Cipolletta E, Cerullo V, Cimini V, Altobelli GG, Piscione F, Priante O, Pastore L, Chiarello M, Salvatore F, Koch WJ, Trimarco B. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptors overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res* 2005; 97:1182-1189.

[13] D'Angelo G, Lee H, Weiner RI. cAMP-dependant protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular

endothelial growth factor y fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. J Cell Biochem 1997; 67:353-366.

[14] Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2002;38:298-304.

[15] Chaturvedi V, Sitailo LA, Bodner B, Denning MF, Nickoloff BJ. Defining the caspase-containing apoptotic machinery contributing to cornification in human epidermal equivalents. Exp Dermatol. 2006 Jan;15(1):14-22.

[16] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. New Engl J Med 2008, 358; 24:2650-51.

[17] Giatromanoloki A, Arvanitidou V, Hatzimichael A, Simopoulos C, Sivridis E. The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary haemangiomas. Pathology 2005:149-51.

[18] Shyu KG, Liou JY, Wang BW, Fang WJ, Chang H. Cardiovedilol prevents cardiac hypertrophy y overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart. J Biomed Sci. 2005 ; 12 :409-420.

[19] Goodman y Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eleventh edition, chapter 10, pp 271-295, 2006.

[20] M. Wassef y coll. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. Ann Chir Plast Esth 2006; 51:263-281.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un beta bloqueante para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los hemangiomas.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el beta bloqueante se selecciona del grupo que comprende un beta bloqueante no selectivo, un beta bloqueante selectivo beta 1, una mezcla de antagonistas adrenérgicos alfa-1/beta, un beta bloqueante selectivo beta 2 y una mezcla de dos o más beta bloqueantes.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el beta bloqueante es un beta bloqueante no selectivo.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el beta bloqueante no selectivo se selecciona del grupo que comprende alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, medroxalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propafenone, propranolol, sotalol, timolol, sus sales aceptables para uso farmacéutico y sus mezclas.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el beta bloqueante es un beta bloqueante selectivo beta 1.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el beta bloqueante selectivo beta 1 se selecciona por ejemplo del grupo que comprende acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el beta bloqueante tiene una actividad simpaticomimética intrínseca.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el beta bloqueante se selecciona del grupo que comprende acebutolol, betaxolol, carteolol, carvedilol, labetalol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho beta bloqueante es propranolol o una de sus sales farmacéuticas.

43

10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el medicamento es un medicamento para tratar los hemangiomas capilares y/o hemangiomas capilares infantiles.

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un jarabe o una solución inyectable.

12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un medicamento para administración oral seleccionado del grupo que comprende una formulación líquida, una forma de dosis oral efervescente, un polvo oral, un sistema de múltiples partículas, una forma de dosis bucodispersable

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el medicamento para la administración oral es una formulación líquida seleccionada del grupo que comprende una solución, un jarabe, una suspensión, una emulsión y gotas orales.

14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un medicamento para las vías bucal y sublingual.

15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un medicamento para la administración tópica-transdérmica.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el medicamento para administración tópica se selecciona del grupo que comprende ungüentos, crema, gel, loción, parche, espuma.

17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un medicamento para administración nasal.

18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es un medicamento para administración rectal.

19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el medicamento es a medicamento para la administración parenteral.

1/3



FIGURE 1



FIGURE 2

2/3

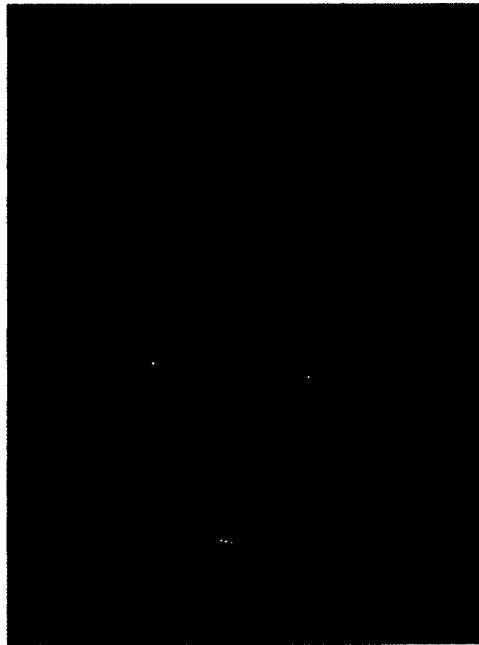


FIGURE 3

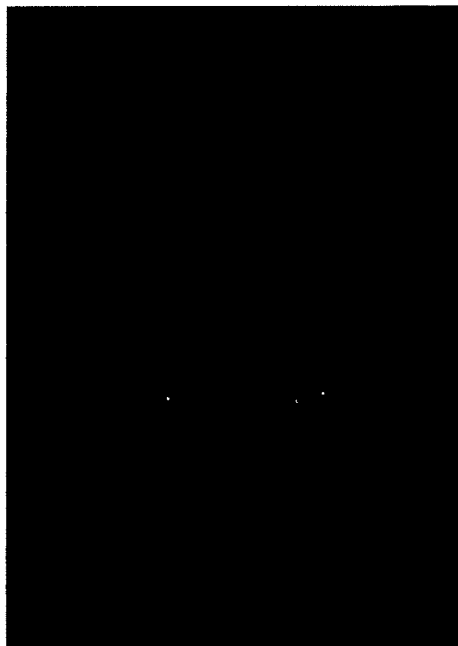


FIGURE 4

3/3



FIGURE 5



FIGURE 6

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 April 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/050567 A2

(51) International Patent Classification:
E05B 65/00 (2006.01) *E06B 7/23* (2006.01)
E05C 1/06 (2006.01)

Jean-Benoît [FR/FR]; 15 rue de Strasbourg, F-33000
Bordeaux (FR).

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/002746

(74) Agent: BREDEMA; 38 avenue de l'Opéra, F-75002 Paris
(FR).

(22) International Filing Date: 16 October 2008 (16.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07291273.6 19 October 2007 (19.10.2007) EP
60/989,507 21 November 2007 (21.11.2007) US

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN-BORDEAUX 2 [FR/FR]; 146 rue Léo Saignat, F-33076 Bordeaux Cedex (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LÉAUTÉ-LABRÈZE, Christine [FR/FR]; 23 Promenade des Girondins, F-33185 Le Haillan (FR). DUMAS DE LA ROQUE, Éric [FR/FR]; 4 rue du Capitaine Gilles, F-33140 Villenave d'Ornon (FR). TAIEB, Alain [FR/FR]; 2 rue Lenôtre, F-33000 Bordeaux (FR). THAMBO,

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: USE OF A BETA BLOCKER FOR THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS

(57) Abstract: The present invention relates the use of a beta blocker for the manufacture of a medicament for the treatment of hemangiomas, for example of infantile hemangiomas. The beta blocker may be a non-selective beta-blocker, for example propranolol. The present invention provides an alternative to the known compounds, e.g. corticosteroids, interferon or vincristine, generally used for the treatment of hemangiomas.

WO 2009/050567 A2

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 April 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/050567 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/002746

(22) International Filing Date: 16 October 2008 (16.10.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07291273.6 19 October 2007 (19.10.2007) EP
60/989,507 21 November 2007 (21.11.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN-BORDEAUX 2 [FR/FR]; 146 rue Léo Saignat, F-33076 Bordeaux Cedex (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LÉAUTÉ-LABRÈZE, Christine [FR/FR]; 23 Promenade des Girondins, F-33185 Le Haillan (FR). DUMAS DE LA ROQUE, Éric [FR/FR]; 4 rue du Capitaine Gilles, F-33140 Villenave d'Ornon (FR). TAIEB, Alain [FR/FR]; 2 rue Lenôtre, F-33000 Bordeaux (FR). THAMBO, Jean-Benoît [FR/FR]; 15 rue de Strasbourg, F-33000 Bordeaux (FR).

(74) Agent: BREDEMA, 38 avenue de l'Opéra, F-75002 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
18 June 2009

(54) Title: USE OF A BETA BLOCKER FOR THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS

(57) Abstract: The present invention relates the use of a beta blocker for the manufacture of a medicament for the treatment of hemangiomas, for example of infantile hemangiomas. The beta blocker may be a non-selective beta-blocker, for example propranolol. The present invention provides an alternative to the known compounds, e.g. corticosteroids, interferon or vincristine, generally used for the treatment of hemangiomas.



WO 2009/050567 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K31/138 A61K31/18 A61K31/222 A61K31/404 A61K31/4045 A61K31/4704 A61K31/5377 A61K31/36 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AH-FAT F G. ET AL: "Recurrent visual loss secondary to an iris microhaemangioma [1]" EYE 1994 GB, vol. 8, no. 3, 1994, page 357, XP008089190 ISSN: 0950-222X the whole document ----- -/--	1,15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2009		Date of mailing of the international search report 07/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielen, Elsie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002746

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GOODFIELD M J ET AL: "The clinical presentation of cutaneous angiolipomata and the response to beta-blockade." CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY MAY 1988, vol. 13, no. 3, May 1988 (1988-05), pages 190-192, XP008089157 ISSN: 0307-6938 abstract table 1 page 191, column 1, paragraphs 1,2 page 191, column 2, paragraph 1 page 191, column 2, last paragraph - page 192, column 1, paragraph 1	1-2,5-6
A	WO 97/40830 A (LILLY CO ELI [US]; JIROUSEK MICHAEL R [US]; VIGNATI LOUIS [US]; WAYS D) 6 November 1997 (1997-11-06) page 1, lines 6-11 page 6, lines 1-9 page 17, lines 13-19 claims 1,9	1-19
A	BREM H ET AL: "The combination of antiangiogenic agents to inhibit primary tumor growth and metastasis" JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 1993 US, vol. 28, no. 10, 1993, pages 1253-1257, XP002473031 ISSN: 0022-3468 abstract page 1253, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 2	1-19
A	PAPATHANASSIU, ADONIA E.: "Novel inhibitors of angiogenesis and their mechanism(s) of action" 158 PP. AVAIL.: UMI, ORDER NO. DA9828828 FROM: DISS. ABSTR. INT., B 1998, 59(4), 1454, 1998, XP008089194 page 35, paragraphs 2,3 page 110, paragraph 2-4 figure 29 page 118, paragraphs 2,3 page 125, paragraphs 2,3 figure 36 table IX	1-19

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002746

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/015830 A (UNIV LOUVAIN [BE]; DESSY CHANTAL [BE]; BALLIGAND JEAN-LUC [BE]) 16 February 2006 (2006-02-16) page 4, paragraph 3 page 8, paragraph 1 page 10, paragraph 3 page 13, last line - page 14, line 3 page 16, paragraph 4 - page 17, paragraph 3 page 26, paragraph 2 - page 27, paragraph 1 claims 14-18	1-19
A	WO 2006/122007 A1 (COMBINATORX INC [US]; JOHANSEN LISA M [US]; LEE MARGARET S [US]; NICH0) 16 November 2006 (2006-11-16) page 2, lines 8-26 table 1 page 4, line 6 - page 5, line 23 page 33, line 14 - page 34, line 9 page 41, lines 15-22 claims 1,7,9,10,15,25	1-4,7-8, 11-19
X,P	LÉAUTÉ-LABRÈZE CHRISTINE ET AL: "Propranolol for severe hemangiomas of infancy." 12 June 2008 (2008-06-12), THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 12 JUN 2008, VOL. 358, NR. 24, PAGE(S) 2649 - 2651 , XP002523408 ISSN: 1533-4406 the whole document	1-4,7-10
X,P	BONIFAZI E ET AL: "Propranolol in rapidly growing hemangiomas" 2008, EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC DERMATOLOGY 2008 IT, VOL. 18, NR. 3, PAGE(S) 185 - 192 , XP008105082 ISSN: 1122-7672	1-4, 7-10, 12-13, 15-16
A,P	abstract page 185, column 1, paragraph 2 - page 186, column 2, paragraph 21 page 186 page 192, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1	5-6
X,P	CREMER H -J: "Propranolol: A milestone in the treatment of problematic hemangiomas?" October 2008 (2008-10), MONATSSCHRIFT FUR KINDERHEILKUNDE 200810 DE, VOL. 156, NR. 10, PAGE(S) 942 - 943 , XP002523410 ISSN: 0026-9298 page 942	1-4,7-10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/002746

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	LEAUTE-LABREZE C ET AL: "Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: The physiopathological significance and therapeutic consequences" December 2008 (2008-12), ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VENEREOLOGIE, VOL. 135, NR. 12, PAGE(S) 860-862 , XP008105076 ISSN: 0151-9638 page 860 ~ page 861, column 1, last paragraph -----	1-4,7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/002746

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9740830	A	06-11-1997	AU 736333 B2	26-07-2001
			BR 9710706 A	17-08-1999
			CA 2253608 A1	06-11-1997
			CN 1233177 A	27-10-1999
			CZ 9803500 A3	17-11-1999
			EA 1779 B1	27-08-2001
			EP 0915698 A1	19-05-1999
			JP 2002504086 T	05-02-2002
			NO 985066 A	21-12-1998
			NZ 332645 A	28-07-2000
			PL 329851 A1	12-04-1999
			US 6284751 B1	04-09-2001
WO 2006015830	A	16-02-2006	CA 2576255 A1	16-02-2006
			EP 1781331 A1	09-05-2007
			US 2008221203 A1	11-09-2008
WO 2006122007	A1	16-11-2006	AR 053865 A1	23-05-2007
			AU 2006244199 A1	16-11-2006
			CA 2607260 A1	16-11-2006
			CN 101217956 A	09-07-2008
			EP 1883407 A1	06-02-2008
			JP 2008540455 T	20-11-2008
			KR 20080013997 A	13-02-2008
			NO 20075840 B	30-01-2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2008/002746

International filing date (day/month/year)
16.10.2008

Priority date (day/month/year)
19.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/00 A61K31/138 A61K31/18 A61K31/222 A61K31/404 A61K31/4045 A61K31/4704 A61K31/5377
A61K31/36 A61P35/00

Applicant
UNIVERSITE VICTOR SEGALEN - BORDEAUX 2

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cielen, Elsie

Telephone No. +31 70 340-4540



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002746

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2008/002746

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1(partially), 2(partially), 3(partially), 5(partially), 7(partially), 10(partially), 11(partially), 12(partially), 13(partially), 14(partially), 15(partially), 16(partially), 17(partially), 18(partially), 19(partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1(partially), 2(partially), 3(partially), 5(partially), 7(partially), 10(partially), 11(partially), 12(partially), 13(partially), 14(partially), 15(partially), 16(partially), 17(partially), 18(partially), 19(partially)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☒ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/B2008/002746

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>9</u>
	No: Claims	<u>1-8, 10-19</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non- establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

III.i. Present claims 1-3, 5, 7 and 10-19 relate to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "a beta blocker", "a non-selective beta blocker", "a beta-1-selective beta blocker", "a mixture of alpha-1/beta-adrenergic antagonists", "a beta-2 selective beta blocker" and "wherein the beta-blocker has intrinsic sympathomimetic activity". The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Art. 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to their pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the beta blockers specifically mentioned in claims 4, 6, 8 and 9, with due regard to the general idea underlying the application.

III.ii. No opinion will be given in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT) (see also item V.i).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.i. Attention is drawn to the fact that the present statement expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an International Search Report has been drawn up (see item III).

V.ii. Reference is made to the following documents:

D1: AH- FAT F G ET AL: "Recurrent visual loss secondary to an iris microhaemangioma [1]" EYE 1994 GB, vol. 8, no. 3, 1994, page 357, XP008089190 ISSN: 0950-222X

D2: WO 97/40830 A (LILLY CO ELI [US]; JIROUSEK MICHAEL R [US];

VIGNATI LOUIS [US]; WAYS D) 6 November 1997 (1997-11-06)

D3: BREM H ET AL: "The combination of antiangiogenic agents to inhibit primary tumor growth and metastasis" JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 1993 US, vol. 28, no. 10, 1993, pages 1253-1257, XP002473031 ISSN: 0022-3468

D4: PAPATHANASSIU, ADONIA E.: "Novel inhibitors of angiogenesis and their mechanism(s) of action" 158 PP. AVAIL.: UMI, ORDER NO. DA9828828 FROM: DISS. ABSTR. INT., B 1998, 59(4), 1454, 1998, XP008089194

D5: WO 2006/015830 A (UNIV LOUVAIN [BE]; DESSY CHANTAL [BE]; BALLIGAND JEAN-LUC [BE]) 16 February 2006 (2006-02-16)

V.iii. Article 33(2) PCT.

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-19 is new in the sense of Article 33(2) PCT. None of the cited prior art documents discloses the use of a compound of present claims 4, 6, 8 or 9 for the treatment of haemangioma.

Document D1 discloses the a case report of the treatment of hyphaema (hemorrhage of the anterior chamber of the eye) caused by iris microhaemangioma with a combination of acetazolamide and a topical beta - blocker. The intraocular pressure stabilised with complete resolution of the microhaemangioma by the next day. The iris remnant on the lens capsule disappeared over the following few days. This document however does not link the disappearance of the hyphaemia, let alone the haemangioma, to the treatment with the beta-blocker. Therefore D1 is not prejudicial to the novelty of the present claims.

V.iv. Article 33(3) PCT.

(a) The problem to be solved by the present application is the provision of an alternative medicament for the treatment of hemangiomas, preferably infantile hemangiomas. The proposed solution is the use of a beta blocker, preferably propranolol.

(b) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-8 and 10-19, with the exception of propranolol (see item **V.iv(c)**), does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT for the following reasons:

From the prior art, it is known that angiogenesis inhibitors are a potentially important therapeutic modality in the treatment of hemangiomas in infancy (see e.g. D2: p. 1, lines 6-11; p. 6, lines 1-9; p. 17, lines 13-19; claims 1, 9; D3: abstract; p. 1253, left-hand column, last par. - right-hand column, par. 2).

The subject-matter of present claims 1-8 and 10-19 differs herefrom in that beta-blockers having a strong anti-angiogenic effect are used for the same therapeutic purpose (see description, p. 9, lines 31-33).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative anti-angiogenic agents for the treatment of hemangiomas.

The solution proposed in claims 1-8 and 10-19 with the exception of propranolol (see item **V.iv(c)**), does not involve an inventive step because it is not credible that the problem underlying the application has been solved over the whole of the claimed range.

From documents D4 and D5, it appears that beta blockers rather block anti-proliferative activity of beta agonists and/or stimulate angiogenesis:

Document D4 discloses that propranolol, a non-selective beta-antagonist, and ICI118551, a beta2 specific antagonist, reverse the anti-proliferative activity of isoproterenol (p. 35, par. 2, 3; p. 110, par. 2-4; figure 29). Atenolol, an beta-1 specific antagonist, partially neutralises the inhibitory action of a beta agonist on the proliferation of B16BL6 mouse melanoma cells (p. 118, par. 2, 3; p. 125, par. 2, 3; figure 36; table IX).

Document D5 teaches that a beta-3-adrenoceptor agonist, optionally in combination with a beta1/beta2 antagonist, stimulates neo-angiogenesis (p. 4, par. 3; p. 8, par. 1; p. 10, par. 3; p. 13, last line - p. 14, line 3; p. 16, par. 4 - p. 17, par. 3; p. 26, par. 2 - p. 27, par. 1; claims 14-16).

These documents therefore rather teach away from the present application.

The only compound which has been tested in the present application is propranolol (examples 1-3), but an unambiguous link between the therapeutic efficacy of

propranolol and its activity as a beta blocker appears not present (see also item VIII). Indeed, on p. 10, lines 14-32, three possible mechanisms explaining the effect of propranolol on haemangioma are disclosed, including a peripheral vasoconstrictor effect, a decreased expression of VEGF and bFGF genes and an apoptosis triggering effect on capillary endothelial cells. It appears highly questionable whether these mechanisms are confined to beta-blockers or whether other compounds acting via one of these three mechanisms could also yield the claimed effect. From D2 it appears antiVEGF therapy is efficacious.

In example 4, it is demonstrated that beta-2-receptors are expressed on endothelial cells of infantile haemangioma, however, there is no support that any beta-2-blocker, let alone a selective beta-1-blocker as claimed, would suppress the growth of haemangiomas.

In the present application it has not been shown unambiguously that the function as a beta blocker is causal for the solution of the problem underlying the invention. Therefore, it appears *at present* not credible that the problem has been solved over the whole of the claimed scope. A positive opinion on inventive step can be given only if and as far as the problem underlying the application actually is solved by all claimed variants.

(c) As far as the use of propranolol for the treatment of hemangioma is concerned, this subject-matter appears to involve an inventive step for the following reasons:

The prior art rather teaches away from the use of beta blockers for the treatment of hemangiomas. Examples 1-3 of the present application demonstrate a significant improvement of infantile hemangioma after treatment with propranolol, rendering it credible that the problem underlying the application, as far as propranolol is concerned, has been solved.

Re Item VI

Certain documents cited

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, attention is drawn to the fact that the documents which have been cited in the search report as "P" documents, namely XP002523408, XP008105082 and XP002523410 may become relevant in the national/regional examination phase.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The present claims are directed to the therapeutic use of beta blockers. Said compounds are not defined in terms of their structure, but in terms of their function. In the present case, this appears not allowable, because the entire contents of the patent application does not show unambiguously that the function is causal for the solution of the problem underlying the invention, regardless of the structure of the compounds. The only compound which has been tested is propranolol (examples 1-3), but an unambiguous link between the therapeutic efficacy of propranolol and its activity as a beta blocker appears not to be established at present (see also item **V.iv(b)**).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BREDEMA
38 avenue de l'Opéra
F-75002 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 02 December 2008 (02.12.2008)	
Applicant's or agent's file reference 102319/PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2008/002746	International filing date (day/month/year) 16 October 2008 (16.10.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 19 October 2007 (19.10.2007)
Applicant UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN-BORDEAUX 2 et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
19 October 2007 (19.10.2007)	07291273.6	EP	10 November 2008 (10.11.2008)
21 November 2007 (21.11.2007)	60/989,507	US	10 November 2008 (10.11.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cecile Chatel e-mail RO.IB@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 92 22
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

65



No. 10-040510- -00000-0000

Fecha: 2010-04-08 15:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
UNIVERSITE VICTOR SEGALENBORDEAUX 2

REFERENCIA	Radicación No.	10 040510
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/002746
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

07086

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

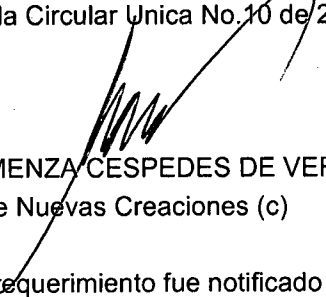
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 040510


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 JUN. 2010
adpa11