



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-51721

54 TÍTULO

ENOXAPARINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61M31/727, A61P31/20

71 SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 938.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-051721- -00000-0000
Fec: 2008-05-30 17:37:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENY
Evo: 379 FASENACIONALI
Aut. 100 FASENACIONALI

FORMULARIO UNICO 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: AVENTIS PHARMA S.A. sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 20 Avenue Raymond Aron, Antony, F-92180 Francia Domicilio: Antony, Francia	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____				
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 88 50 E-mail: <u>clientes@camyp.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>				
4 INVENTOR (ES) (72)	<table border="0"> <tr> <td>1. André UZAN 35 Avenue Victor Hugo Paris- 75116 Francia</td> <td>2. Umesh SHUKLA 48 Hills Drive Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de America</td> </tr> <tr> <td>3. Rita SAMUEL 17 Hancock Court Basking Ridge, New Jersey- 07920 Estados Unidos de América</td> <td>4. Luis TORO-FIGUEROA 3 Garrison Court Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de América</td> </tr> </table>		1. André UZAN 35 Avenue Victor Hugo Paris- 75116 Francia	2. Umesh SHUKLA 48 Hills Drive Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de America	3. Rita SAMUEL 17 Hancock Court Basking Ridge, New Jersey- 07920 Estados Unidos de América	4. Luis TORO-FIGUEROA 3 Garrison Court Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de América
1. André UZAN 35 Avenue Victor Hugo Paris- 75116 Francia	2. Umesh SHUKLA 48 Hills Drive Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de America					
3. Rita SAMUEL 17 Hancock Court Basking Ridge, New Jersey- 07920 Estados Unidos de América	4. Luis TORO-FIGUEROA 3 Garrison Court Belle Mead, New Jersey- 08502 Estados Unidos de América					
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/014807</u> Fecha: <u>1 de diciembre de 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/053713 A1</u> Fecha: <u>16 de junio de 2005</u>						
6 TÍTULO (54) ENOXAPARINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER						
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/727</u>, <u>A61P 35/00</u>						
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>4 de diciembre de 2003</u>	(31) Número de Solicitud <u>03293028.1</u>			
9 Comprobante de pago No.: 06- 36.152 Fecha: <u>15 de mayo 2006</u>						

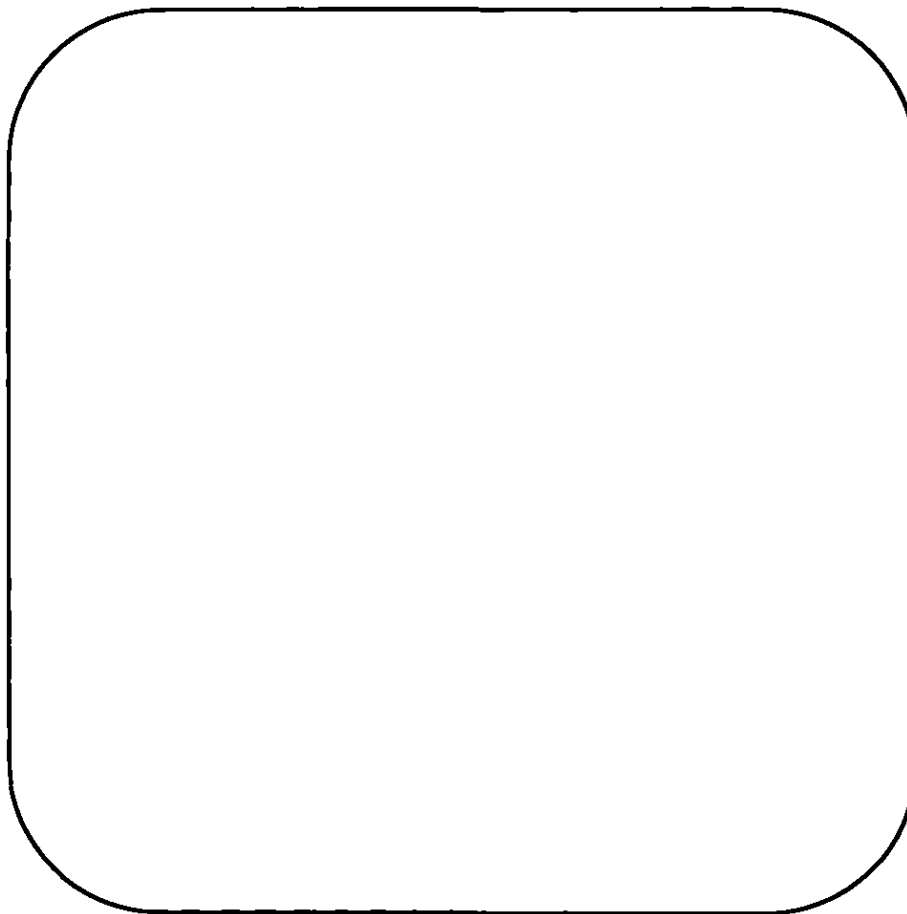
2

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del 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 depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/053713 A1**

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 10 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Forma PCT/IB/304. Notificación relacionada con la presentación o transmisión del documento de prioridad.**
4. ☒ **Extracto de publicación.**

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFI 10 SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Le Ministre des Affaires Étrangères

Le Ministre des Affaires Étrangères

Le Ministre des Affaires Étrangères



AVENTIS PHARMA S.A.

résident (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, conferimos (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas; y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Je soussigné M^r **HERVE POMMERY**

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

Signé le/Dado y firmado hoy **31 octobre 2009**

à/en **Antony**

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Signature

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.f)

Pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels; marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseñas, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION ET POUVOIR

29 NOV 2009

4576

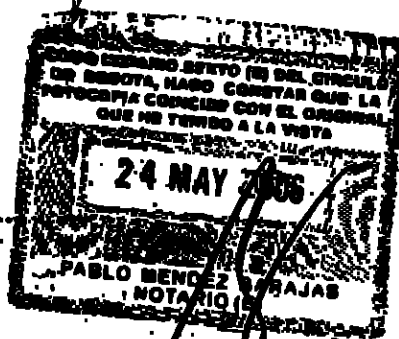
12457
1825

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à Bogotá, Colombia, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseñas, et dénominations d'origine; leur renouvellement, leur traspaso, leur changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'obtention de licences de leur utilisation; b) les actions de compétence déloyale, protection du consommateur, opposition, annulation administrative ou judiciaire, nullité, mesures provisoires, la tutelle, la protection de secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contencieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès civils, pénaux, administratifs ou contencieux-administratifs ou contre moi (nous); et enfin tout ce qui concerne les questions mentionnées ci-dessus, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Magali LE PENNEC





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

Nº. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

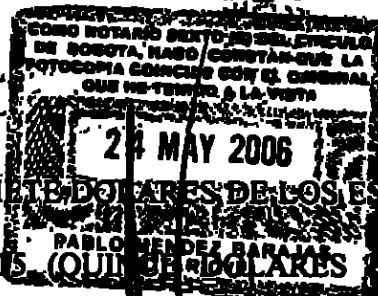
Que el señor Richard REQUENA, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía AVENTIS PHARMA S.A. es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora Magall LE PENNEC quien en su calidad de Apoderada de la compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUIN DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

264/00

Inscripción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerial No. 2480/91

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 22 A 18-21
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
608553
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO PERTO EN EL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
24 MAY 2006
PABLO MENDOZA C.
NOTARIO(E)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por AVENTIS PHARMA S.A. domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

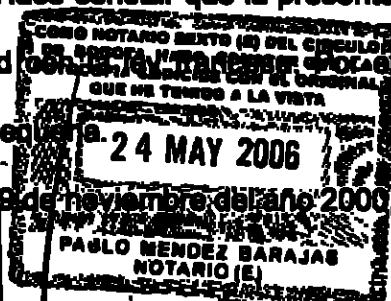
Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con el original.

Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requier.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000.

bajo el No.018302 - República Francesa 010:



Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpretador Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

7

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Instrucción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Reg. Minjusticia No. 2680/91



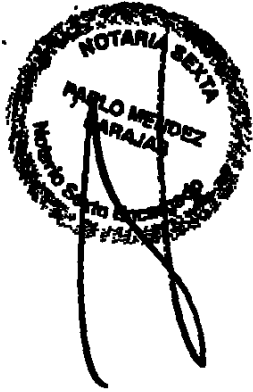
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)

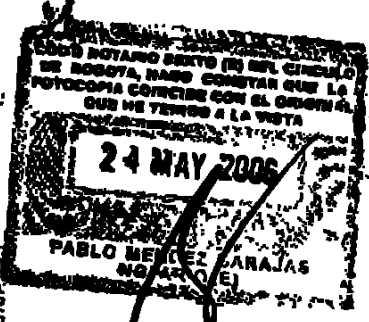
SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE SUJERE
CONFESION DEL NOTARIO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Torpin

495453

COYA FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DE SANTAFE DE BOGOTA
LAS PUNILLOS MONTAÑAS

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

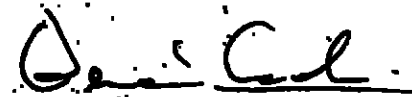
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

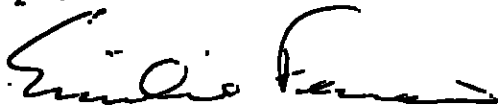


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

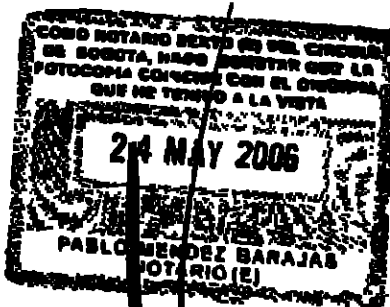
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santa Fe de Bogotá D. C. **09 NOV. 2000**

Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
Notario Sexto del Circulo de Bogotá

Comparació(eron) personalmente, German
Cavelier y Emilio
Ferrero

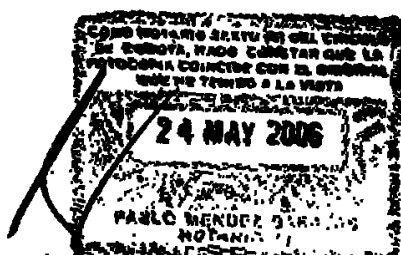
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 438.019.4529

y la(s) Libre(s) Militar(es), TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s), y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

German Cavelier

Emilio Ferrero



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 June 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/053713 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/727, A61P 35/00

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/014807

(22) International Filing Date: 1 December 2004 (01.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03293028.1 4 December 2003 (04.12.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): UZAN, André
[FR/FR]; 35 Avenue Victor Hugo, F-75116 PARIS (FR).
SHUKLA, Umesh [US/US]; 48 Hills Drive, BELLE
MEAD, New Jersey 08502 (US). SAMUEL, Rita
[CA/US]; 17 Hancock Court, Basking Ridge, New Jersey
07920 (US). TORO-FIGUEROA, Luis [US/US]; 3
Garrison Court, BELLE MEAD, New Jersey 08502 (US).

(74) Agent: ROUSSEAU, Pierick; AVENTIS PHARMA S.A.,
Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165
ANTONY CEDEX (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, 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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ENOXAPARIN FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57) Abstract: The present invention relates to the use of enoxaparin for treating a disease linked to the modulation of heparanase activity, in particular cancers like breast, lung, prostate, colon or pancreatic cancers.

WO 2005/053713 A1

ENOXAPARIN FOR THE TREATMENT OF CANCER

The present invention relates to the use of enoxaparin for treating a disease linked to the modulation of heparanase activity.

Enoxaparin (LovenoxTM, ClexaneTM) is a low-molecular-weight heparin, which is
5 marketed for the prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in moderate- or high-risk surgery, the prevention of coagulation in the extracorporeal circulation system during hemodialysis, the treatment of constituted deep venous thromboses and, in combination with aspirin, for the treatment of unstable angina and of acute non-Q wave myocardial infarction. Enoxaparin is also useful in the
10 prevention and/or the treatment of trauma of the central nervous system (WO 98/53833) and of cerebral edemas (WO 98/53834). Enoxaparin is also useful in the prevention and/or treatment of motoneuron diseases (WO 00/35462), and for the treatment of cerebral ischemia (WO 01/49298).

Patients with cancer have increased risk of venous thrombo-embolism (VTE), similar
15 to the risk after major orthopedic surgery. Thrombosis is the second leading cause of death in patients with cancer (Green K.B. et al., Hematol. Oncol. Clin. North Am. 10:499-530, 1996). Patients with cancer are often included in clinical studies with heparins (unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH)) for the treatment or prevention of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary
20 embolism (PE). Several clinical studies reported improved survival in cancer patients with UFH (Lebeau B. et al., Cancer 74:38-45, 1994; Zacharski L. et al., Thromb. Haemost. 80:10-23, 1998), and with LMWH (Bergqvist D. et al., N. Engl. J. Med. 346:975-980, 2002; von Tempelhoff G., Int. J. Oncol. 10:815-824, 2000). In a small Phase II study in 15 patients of docetaxel plus enoxaparin in chemotherapy-naïve
25 patients with metastatic non-small cell lung cancer, enoxoparin is used to prevent thrombosis events in cancer patients when treated with docetaxel and is reported to significantly decrease angiogenic protein TGF- β 1 levels in patients (Robert F. et al., Lung Cancer 42:237-245, 2003). Thus these studies suggested a role of heparins in cancer therapy related to the prevention and/or treatment of venous thrombosis and
30 pulmonary embolism.

The pathophysiology of malignancy is complex and multifactorial. Among the processes involved : inflammation, thrombin and fibrin formation, cancer cell proliferation, angiogenesis, migration of cancer cells (metastasis) are recognized as major components of the disease.

- 5 Cancer cell migration (metastasis) is dependent notably upon extra cellular matrix degradation. Heparanases, a family of endoglycosidases, provokes matrix degradation promoting cell invasion. Heparanase activity is involved in different biological processes like the extravasation of inflammatory cells and also of tumor cells during metastasis. Heparanase activity is found in a variety of normal and malignant cells
10 and tissues among which are endothelial cells, platelets, mast cells, neutrophils, macrophages, T and B lymphocytes, lymphoma, melanoma, and carcinoma cells. It is described distinct heparanases from human platelets, mouse macrophages and melanoma cells, which represent the product of one single gene (Vlodavsky I. et al., Nat. Med. 7:793-802, 1999).
- 15 The usual substrate of this enzyme is heparan sulfate, with high substrate specificity. Heparan sulfate is cleaved by heparanase and this degradation has multiple pathological consequences. As a matter of fact, heparan sulfate plays a central role in normal and pathological processes among which are tissue repair, inflammation, autoimmunity, tumor growth and metastasis. Enzymatic degradation of heparan
20 sulfate is likely to be involved in development of inflammation and cancer metastasis (Hulette M.D. et al., Nat. Med. 7: 803-809, 1999).

Some documents discuss the inhibition of heparanase activity in the presence of different heparin species (Vlodavski I. et al., Adv. Exp.Med. Biol. 313:317-27, 1992; Parish C.R. et al., Int. J. Cancer 40: 511-518, 1987; Bitan. M. et al, Isr. J. Med Sci.
25 31:106-118, 1995). Heparin is considered as heparanase inhibitor and its inhibitory activity is linked to an immunomodulating action (Gorski A et al., FASEB J. 5: 2287-2291, 1991). This does not at all encourage the use of enoxaparin as an inhibitor of heparanase. It is well known, compared to unfractionated heparin, that enoxaparin has different activity. Enoxaparin is a mixture of fragments ranging from 600 to 14,000
30 daltons whereas unfractionated Heparin is a mixture of fragments ranging from 5,000 to 30,000 daltons. The fragments between 600 and 5,000 daltons are negligible in the

unfractionated Heparin. As these fragments between 600 and 5,000 daltons represent more than 60 % of enoxaparin.

In the article Pacheco (J. Dermatol. Treat. 12: 123-126, 2001), it is quoted that a "Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) has been shown to inhibit expression of heparanase" for the treatment of Lichen planus. However, this information has to be read in connection with the fact that said inhibition is deemed to happen because CD4+ lymphocytes produce endoglycosidase (heparanase), which allows them to penetrate the endothelial basal lamina. In addition the authors only demonstrate that Lichen planus is efficiently treated when enoxaparin is administered to the patient in need thereof. The authors do not also demonstrate the causes of this effect, e.g. if CD4+ lymphocytes cannot attack the epidermis, if CD4+ lymphocytes are no more "activated", if CD4+ lymphocytes produce heparanase that is inhibited by enoxaparin.

In another aspect, the article Amirkhosravi et al. (J. Thromb. Haemostasis 1:1972-1976, 2003) tinzaparin (a low molecular weight heparin) was reported to inhibit metastasis in lung tumor in the mice in the B16 melanoma model, due to its effective releasing of endothelial Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). In addition, enoxaparin has a great variability of activity compared to other LMWHs. Like most LMWHs, enoxaparin comes from unfractionated heparin source material. LMWH is manufactured by breakdown of larger unfractionated heparin chains into smaller ones through varying processes of chemical or enzymatic depolymerization. Each LMWH manufacturer utilizes a distinct process of depolymerization. This results in LMWHs with distinct chemical structures and therefore, differing pharmacological activity. An article of Fareed J. et al. (Annals New York Academy Sciences 556, 1989) shows that all LMWHs are not equivalent as well from the biochemical point of view as pharmacological.

Patients with cancer have limited treatment options and response to these limited treatments is less than optimal, notably for the inhibition of metastasis occurrence. There is still a need to provide new drug that can enhance the response to cancer treatments, the inhibition of metastasis, and improving penetration of cytotoxic agent

inside the tumor cells. This is expected to result in improved survival and better quality of life for these patients.

It has now been found surprisingly that enoxaparin modulates the heparanase activity involved in diseases. In particular it has been found that enoxaparin inhibits
5 heparanase activity.

In one embodiment, the present invention relates to the use of enoxaparin for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except when the said disease is Lichen planus.

In another embodiment, the invention relates to the use of enoxaparin in treating a
10 disease in a mammal in which heparanase activity contributes to the pathology and/or symptoms of the disease except when said disease is Lichen planus.

In another embodiment, the invention relates to the use of enoxaparin in treating a disease in a mammal in which heparanase activity contributes to the pathology and/or symptoms of the disease, except when said disease is an autoimmune disease.

15 The present invention relates also to the use of enoxaparin for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except when the said disease is an autoimmune disease.

For example, the said autoimmune disease is selected from the group including, but not limited, to multiple sclerosis, autoimmune encephalomyelitis and Lichen planus.

20 In particular, the said autoimmune disease is Lichen planus.

The invention relates also to the use of enoxaparin in treating a disease in a mammal in which heparanase activity contributes to the pathology and/or symptoms of the disease, except when said disease is mainly linked to inflammation of the central nervous system.

25 In another embodiment, the present invention relates to the use of enoxaparin for the manufacture of a medicament for treatment of a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is Lichen planus.

In another embodiment, the present invention relates to the use of enoxaparin for the manufacture of a medicament for treatment of a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is an autoimmune disease.

In another embodiment, the present invention relates more particularly to the above-mentioned use of enoxaparin, wherein disease is linked to the inhibition of heparanase.

The above-mentioned disease is preferably cancer.

The said cancer is selected from the group including, but not limited, to breast cancer, lung cancer, prostate cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

10 A particular preferred cancer is breast cancer.

In another embodiment, the present invention relates more preferably to the above-mentioned use, wherein enoxaparin is in combination with one or more chemotherapeutical agent.

15 The said chemotherapeutical agent is selected from the group including, but not limited, to docetaxel (INN), paclitaxel (INN), cyclophosphamide (INN), or anthracyclines.

A preferred anthracycline is particularly doxorubicin (INN).

A preferred anthracycline is particularly epirubicin (INN).

A particular preferred chemotherapeutical agent is docetaxel.

20 In another embodiment, the present invention relates more preferably to the above-mentioned use, wherein enoxaparin is in combination with docetaxel and doxorubicin.

For example the present invention relates also to the use of enoxaparin in combination with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide.

25 Reference to the preferred embodiments set forth above is meant to include all combinations of particular and preferred groups.

In another embodiment, the present invention relates more particularly to the above-mentioned use, wherein enoxaparin is in combination with one or more

chemotherapeutical agent, wherein said combination is a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use.

In another particular embodiment, the present invention relates the above-mentioned use of enoxaparin, wherein enoxaparin reduces metastasis occurrence.

- 5 In another embodiment, the invention relates to a method for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except wherein said disease is Lichen planus, which method comprises administering to an animal a therapeutically effective amount of enoxaparin or a combination of enoxaparin and one or more chemotherapeutical agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, either
10 simultaneously or separately or sequentially over time

- In another embodiment, the invention relates to a method for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is an autoimmune disease, which method comprises administering to an animal a therapeutically effective amount of enoxaparin or a combination of enoxaparin and one or more
15 chemotherapeutical agent or a pharmaceutically salt thereof, either simultaneously or separately or sequentially over time.

In another embodiment, the present invention relates more particularly to the above-mentioned method, wherein disease is linked to the inhibition of heparanase.

- In another embodiment, the invention relates to a method to potentiate the action of
20 one or more chemotherapeutical agent, which comprises simultaneous, separate or sequential administration of enoxaparin.

The above-mentioned chemotherapeutical agent is selected from the group including, but not limited, to docetaxel, paclitaxel, cyclophosphamide, or anthracyclines.

A preferred anthracycline are particularly doxorubicin.

- 25 A preferred anthracycline are particularly epirubicin.

A particular preferred chemotherapeutical agent is docetaxel.

The present invention relates more preferably to the above-mentioned method, wherein enoxaparin is in combination with docetaxel and doxorubicin.

For example the present invention relates also to the above-mentioned method, wherein enoxaparin is in combination with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide.

- Reference to the preferred embodiments set forth above is meant to include all combinations of particular and preferred groups.

The above-mentioned disease is preferably cancer.

The said cancer is selected from the group including, but not limited, to breast cancer, lung cancer, prostate cancer, colon cancer or pancreatic cancer.

A particular preferred cancer is breast cancer.

- 10 The evaluation of enoxaparin with respect to its ability to inhibit heparanases was performed as follow.

Radiolabelled heparin/heparan sulfate (HS) is degraded by heparanases, resulting in low molecular weight fragments of HS that can be measured by gel permeation chromatography (FPLC) and liquid scintillation counting of fractions.

- 15 Unfractionated heparin (sodium salt) from Porcine intestinal mucosa (grade Ia, 183 USP/mg) was obtained from Sigma Biochemicals (Deisenhofen, Germany). Heparitinase (HP lyase (EC 4.2.2.8)) was purchased from Seikagaku, (Tokyo, Japan). TSK 4000 was from Toso Haas and Sepharose Q columns equipped with guard columns were obtained from Pharmacia/LKB (Freiburg, Germany).

- 20 A human cervix fibroblast cell line was used to prepare ³⁵S labelled heparan sulfate (proteoglycans) by metabolic labelling. This cell line has been shown to produce relative large amounts of different heparan sulfate proteoglycans (HS-PG), such as syndecans and glypican (Drzeniek et al., Blood 93:2884-2897, 1999).

- Labelling is achieved by incubation of the cells at a cell density of approx. 1×10^6 cells/ml with $33 \mu\text{Ci/ml}$ ³⁵S-sulfate in tissue culture medium for 24 hours. Thereafter supernatants were harvested and protease inhibitor PMSF (phenylmethylsulfonyl fluoride) (1mmol/L) was added. Heparan sulfate proteoglycans (HS-PG) were purified by anion exchange chromatography on Sepharose Q, removal of chondroitin sulfate/dermatan sulfate-proteoglycans was not

necessary, as the sample contained a relative high amount of heparan sulfate proteoglycans and due to the specificity of the enzyme heparanase.

Heparanase was prepared from human peripheral blood leukocytes (PBL, buffy coats) and enriched for polymorphonuclear cells (PMN) by ficoll-gradient procedures.

- 5 Isolated PMN were adjusted to $2,5 \times 10^7$ cells/ml and incubated for 1 hours at 4°C. Thereafter, supernatants containing the heparanase were harvested, adjusted to pH 6.2 (20 mM citrate-phosphate buffer) and used immediately or stored frozen in aliquots at -20°C.

- 10 200 µl of 35-S-labelled heparan sulfate (proteoglycans) adjusted to about 2200 dpm/ml is incubated at 37°C for 18 hours with 1 µl of the heparanase containing PMN supernatant. Thereafter, 200 µl of the sample were applied to a TSK 4000 gel permeation chromatography column (FPLC), fractions were collected and analysed by liquid scintillation counting. Degradation was calculated according to the following formula:

- 15 % degradation = $\frac{[\sum \text{counts (dpm) fract. 20-33 (HEP)} - \sum \text{counts (dpm) fract. 20-33 (CONT)}]}{[\text{total counts (dpm) fract. 12-33 (CONT)}]} \times 100$

- e.g. the sum of counts (dpm) in fractions 20-33 of the sample after heparanase treatment, from this sum the background counts (dpm) (fractions 20-33) of the control sample was subtracted. This sum was divided by the total counts (fractions 12-33) applied to the column, to calculate the % degradation. Correction factors were used to
20 normalize total counts of different chromatographies to 2200 counts/dpm. Results are given as percent degradation. In the inhibition experiments, the degradation of the control sample (with heparanase) was set to 100 % (degradation) and the % inhibition values were calculated accordingly. A correction for sulfatase activity was not
25 necessary, as no sulfatase activity could be detected.

The following inhibitors of heparanase, unfractionated heparin (UF-H) and enoxaparin (WSD 3014), were tested in the assay described above at three different concentrations. The comparison was performed on a weight basis. Data are expressed as percent inhibition of heparanase activity.

The results obtained are as follows.

First, the heparanase assay was optimized for the purposes of this study. For practical reasons the incubation time in the degradation assay was set to 18 hours. According to the labeling efficacy and the heparan sulfate (proteoglycan) content, total counts of heparan sulfate (proteoglycans) were set to approximately 2200 dpm per sample, to allow to perform all the assays with one batch of labeled heparan sulfate (proteoglycan). The figure 1a shows a TSK 4000 gel permeation chromatography of the native sample. The figure 1b shows the shift of the molecular weight distribution of the sample that is induced by heparanase. Thereafter, the amount of heparanase was determined that allowed a degradation of about 80 % of the heparan sulfate proteoglycan (the sample contained approximately 35 % of heparan sulfate proteoglycans and about 65 % of chondroitin-/dermatan sulfate proteoglycans). Therefore, the range of about 10-80 % degradation would be relative linear and would be suitable to measure the effect of inhibitors. The figure 1c shows the effect of 1 μ g/ml unfractionated heparin (UFH) on the heparanase activity with an inhibition of 97,3 %.

After establishment of the assay, the effect of unfractionated heparin (UFH) from porcine intestinal mucosa was tested. The figure 2 shows the dose-dependent inhibition. At concentration of 1 μ g/ml of unfractionated heparin (UFH) (final concentration), a nearly complete inhibition of heparanase activity was observed. The figure 3 shows the dose-dependent inhibition of enoxaparin (WSD 3014). From this data it could be concluded, that enoxaparin shows a strong inhibitory activity of heparanase.

In general, one of ordinary skill in the art, acting in reliance upon personal knowledge and the disclosure of this application, will be able to ascertain the suitable formulation for the said chemotherapeutical agent, and in particular for docetaxel, paclitaxel, doxorubicin, cyclophosphamide, and epirubicin. Preferably suitable formulations are the marketed formulations of said chemotherapeutical agents.

In general, one of ordinary skill in the art, acting in reliance upon personal knowledge and the disclosure of this application, will also be able to ascertain the suitable formulation for enoxaparin.

For example the medicament consist of a salt (sodium or calcium preferably) or enoxaparin in the form of a composition in which the salt is combined with any other pharmaceutically compatible product, which may be inert or physiologically active. The medicament according to the invention can be used intravenously, subcutaneously, and orally. The sterile compositions for intravenous or subcutaneous administration are generally aqueous solutions. These compositions may also contain adjuvants, in particular wetting agents, tonicity agents, emulsifiers, dispersing agents and stabilizers. The sterilization can take place in several ways, for example by aseptic filtration, by incorporating sterilizing agents into the composition, or by irradiation. They may also be prepared in the form of sterile solid compositions, which can be dissolved at the time of use in sterile water or any other injectable sterile medium.

As liquid compositions for oral administration, it is possible to use solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs which are pharmaceutically acceptable, containing inert diluents such as water, ethanol, glycerol, plant oils or paraffin oil. These compositions may comprise substances other than diluents, for example wetting products, sweeteners, thickeners, flavorings or stabilizers.

In general enoxaparin will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more chemotherapeutical agent. In general chemotherapeutical agent will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more chemotherapeutical agent. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and others factors. In general, one of ordinary skill in the art, acting in reliance upon personal knowledge and the disclosure of this application, will be able to ascertain a therapeutically effective amount of a compound for treating a given disease.

15

For example the dose of docetaxel would be $75 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, 1 hour intravenous (iv) infusion repeated 4 times at 3 weeks interval. The dose of epirubicin would be $50 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ iv infusion repeated 4 times at 3 weeks interval.

For example the possible dose of enoxaparin may range from 10 to 40 mg injection
5 per day, and first injection iv followed by subcutaneous (sc) repeated once daily injections during all treatment period.

In general, the physician will determine the suitable dose as a function of the age, of the weight and of all the other factors specific to the subject to be treated.

Preferably the suitable doses are the marketed doses of enoxaparin and the marketed
10 doses of said chemotherapeutical agents.

CLAIMS

- 1 - Use of enoxaparin for treating a disease linked to the modulation of heparanase activity, except when said disease is Lichen planus.
- 2 - Use of enoxaparin in treating a disease in a mammal in which heparanase activity contributes to the pathology and/or symptoms of the disease, except when said disease is an autoimmune disease.
- 3 - Use of enoxaparin for the manufacture of a medicament for treatment of a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is Lichen planus
- 4 - Use of enoxaparin for the manufacture of a medicament for treatment of a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is an autoimmune disease.
- 5 - The use according any one of claims 1 to 4, wherein said disease is linked to inhibition of heparanase activity.
- 6 - The use according any one of claims 1 to 5, wherein said enoxaparin is in combination with one or more chemotherapeutical agent.
- 7 - The use of claims 6, wherein said combination is a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use.
- 8 - The use of claim 6 or 7, wherein said chemotherapeutical agent is docetaxel, or paclitaxel, doxorubicin, epirubicin or cyclophosphamide.
- 9 - The use of claim 6 or 7, wherein enoxaparin is in combination with docetaxel and doxorubicin.
- 10 - The use according any one of claim 1 to 5, wherein said disease is cancer.
- 11 - The use of claim 10, wherein said cancer is breast cancer, lung cancer, prostate cancer, colon cancer, or pancreatic cancer.

12 - The use according any one of claims 1 to 11, wherein enoxaparin reduces metastasis occurrence.

13 - A method for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is Lichen planus, which method comprises administering to
5 an animal a therapeutically effective amount of enoxaparin or a combination of enoxaparin and one or more chemotherapeutical agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof, either simultaneously or separately or sequentially over time.

14 - A method for treating a disease linked to modulation of heparanase activity, except when said disease is an autoimmune disease, which method comprises
10 administering to an animal a therapeutically effective amount of enoxaparin or a combination of enoxaparin and one or more chemotherapeutical agent or a pharmaceutically salt thereof, either simultaneously or separately or sequentially over time.

15 - The method of claim 13 or 14, wherein said disease is linked to inhibition of
15 heparanase activity.

16 - A method to potentiate the action of one or more chemotherapeutical agent, which comprises simultaneous, separate or sequential administration of enoxaparin.

17 - The method according any one of claim 13 to 16, wherein said chemotherapeutical agent is docetaxel, paclitaxel, doxorubicin, epirubicin, or
20 cyclophosphamide.

18 - The method according any one of claim 13 to 17, wherein enoxaparin is in combination with docetaxel and doxorubicin.

19 - The method of claim 13, 14 or 16, wherein said disease is cancer.

17

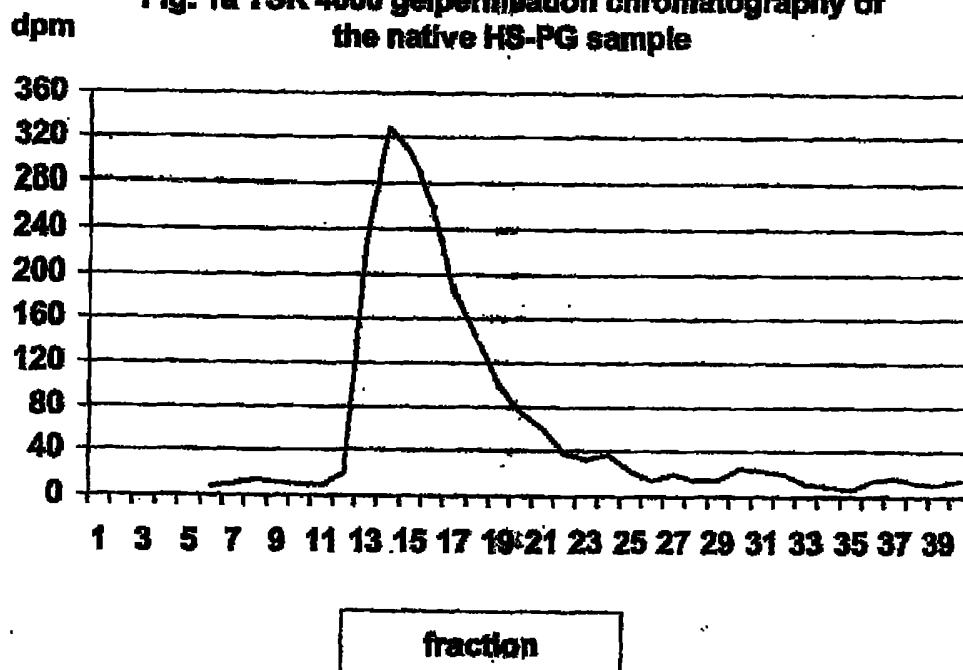
WFO 2005/053713

1/5

PCT/EP2004/014807

13

Fig. 1a TSK 4000 gel permeation chromatography of the native HS-PG sample



18

Fig. 1b TSK 4000 gel permeation chromatography of the HS-PG sample after heparanase treatment

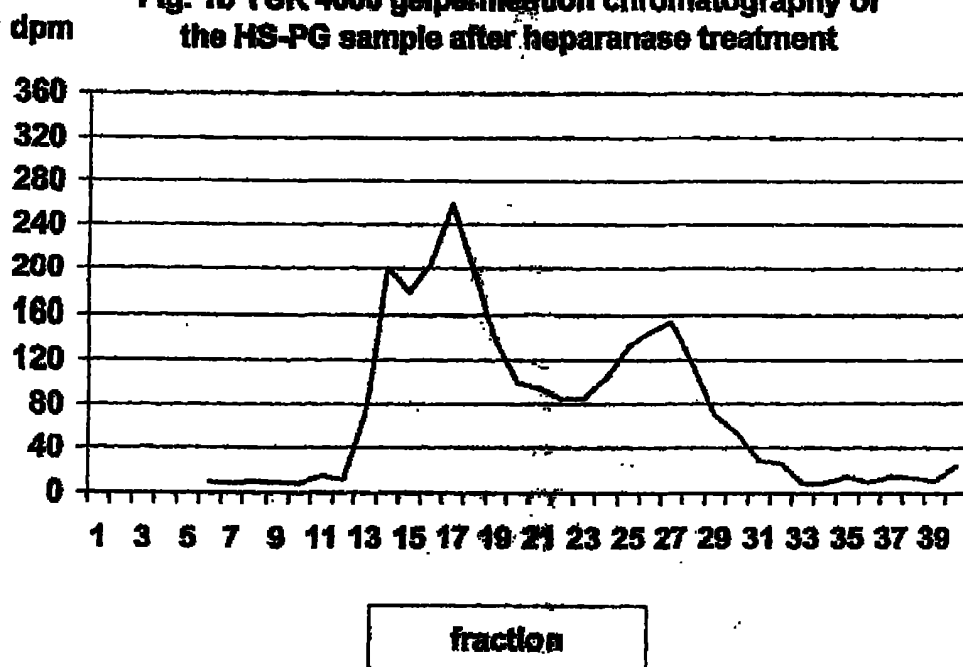
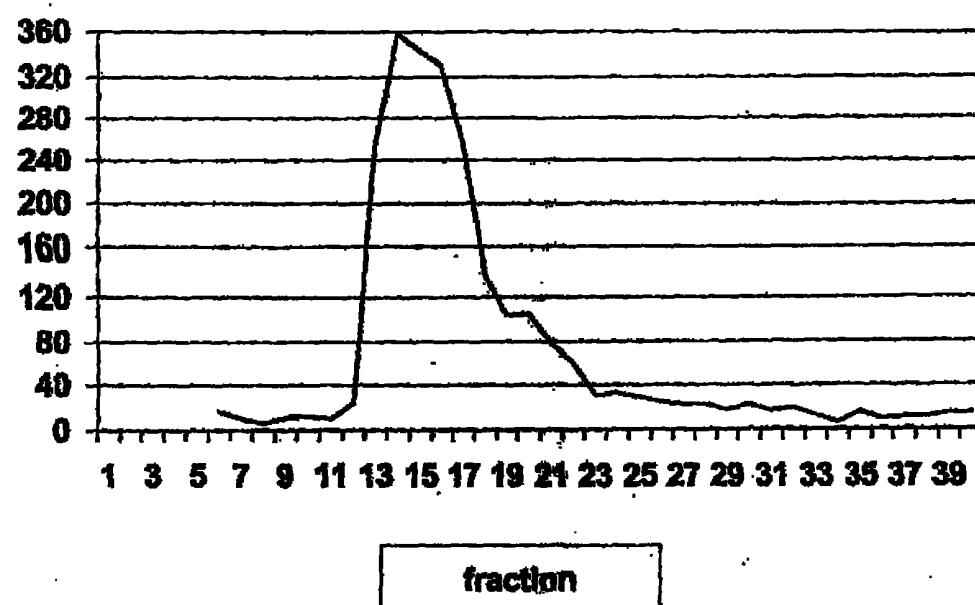


Fig. 1c Inhibition of heparanase activity by 1 μ g/ml UF-heparin (TSK 4000 gel permeation chromatography)



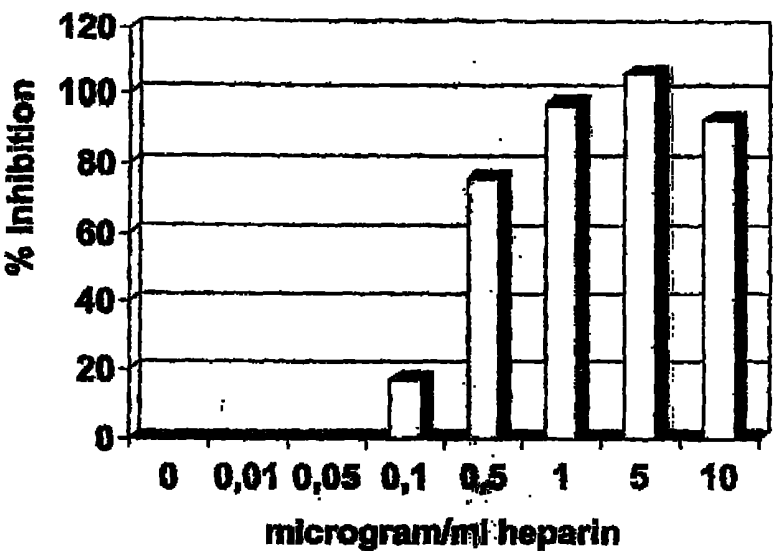
WFO 2005/053713

3/5

PCT/EP2004/014807

~~1~~

Fig. 2 Inhibition of heparanase activity by UF-heparin



20

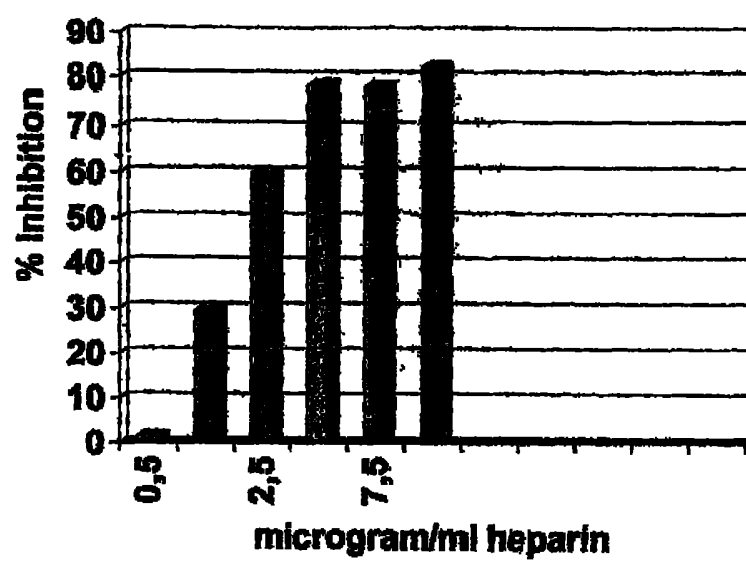
WO 2005/053713

4/5

PCT/EP2004/014807

20

**Fig. 3 Inhibition of heparanase activity by noxaparin
(WSD 3014)**



21

W/O 2004/053713

4/5

PCT/EP2004/014807

22

ENOXAPARINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La presente invención se refiere al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa.

La enoxaparina (LovenoxTM, ClexaneTM) es una heparina de bajo peso molecular, que se comercializa para el tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía de riesgo moderado o elevado, la prevención de la coagulación en el sistema circulatorio extracorporal durante la hemodiálisis, el tratamiento de trombosis venosa profunda constituida y, en combinación con aspirina, para el tratamiento de angina inestable y de infarto de miocardio agudo sin onda Q. La enoxaparina también es útil en la prevención y/o el tratamiento del trauma del sistema nervioso central (WO 98/53833) y de edema cerebral (WO 98/53834). La enoxaparina también es útil en la prevención y/o tratamiento de enfermedades motoneuronales (WO 00/35462), y para el tratamiento de la isquemia cerebral (WO 01/49298).

Los pacientes con cáncer tienen riesgo elevado de tromboembolia venosa (VTE), similar al riesgo después de cirugía ortopédica mayor. La trombosis es la segunda causa principal de muerte en pacientes con cáncer (Green K.B. et al., Hematol. Oncol. Clin. North Am. 10:499-530, 1996). Los pacientes con cáncer están incluidos a menudo en estudios clínicos con heparinas (heparina sin fraccionar (UFH) y heparina de bajo peso molecular (LMWH)) para el tratamiento o prevención de trombosis venosa profunda (DVT) o embolismo pulmonar (PE). Varios estudios clínicos han descrito una supervivencia mejorada en pacientes de cáncer con UFH (Lebeau B. et al., Cancer 74:38-45, 1994; Zacharski L. et al., Thromb. Haemost. 80:10-23, 1998), y con LMWH (Bergqvist D. et al., N. Engl. J. Med. 346:975-980, 2002; von Tempelhoff G., Int. J. Oncol. 10:815-824, 2000). En el estudio pequeño de Fase II en 15 pacientes de docetaxel más enoxaparina en pacientes sin experiencia previa en quimioterapia con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado metastático, la enoxaparina se usa para prevenir la posible trombosis en pacientes de cáncer cuando se les trata con docetaxel y se describe que disminuyen significativamente los niveles de proteína angiogénica TGF- β 1 en los pacientes (Robert F. et al., Lung Cancer 42:237-245, 2003). Así, estos estudios sugerían un papel de las heparinas en la terapia del cáncer con relación a la prevención y/o tratamiento de la trombosis venosa y embolia pulmonar.

La patofisiología de la malignidad es compleja y multifactorial. Entre los procesos implicados, se reconocen como componentes principales de la enfermedad la inflamación,

formación de trombina y fibrina, proliferación de células cancerígenas, angiogénesis, migración de células cancerígenas (metástasis).

La migración de células cancerígenas (metástasis) depende especialmente de la degradación de la matriz extra celular. Las heparanasas, una familia de las endoglicosidasas, provoca la degradación de la matriz promoviendo la invasión celular. La actividad de la heparanasa está implicada en diferentes procesos biológicos como la extravasación de células inflamatorias y también de células tumorales durante la metástasis. La actividad de la heparanasa se encuentra en una variedad de tejidos y células normales y malignas, entre los cuales se pueden citar células endoteliales, plaquetas, mastocitos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y B, células de linfoma, melanoma y carcinoma. Se describen distintas heparanasas de plaquetas humanas, células de melanoma y macrófagos de ratón, que representan el producto de un solo gen (Vlodavsky I. et al., Nat. Med. 7:793-802, 1999).

El sustrato habitual de esta enzima es sulfato de heparán, con especificidad de sustrato elevada. El sulfato de heparán es escindido por la heparanasa y esta degradación tiene múltiples consecuencias patológicas. En realidad, el sulfato de heparán juega un papel central en los procesos normales y patológicos entre los que se encuentran la reparación de tejidos, inflamación, autoinmunidad, crecimiento de tumores y metástasis. La degradación enzimática del sulfato de heparán parece que está implicada en el desarrollo de la inflamación y metástasis del cáncer (Hulette M.D. et al., Nat. Med. 7: 803-809, 1999).

Algunos documentos discuten la inhibición de la actividad de la heparanasa en presencia de diferentes especies de heparina (Vlodavski I. et al., Adv. Exp.Med. Biol. 313:317-27, 1992; Parish C.R. et al., Int. J. Cancer 40: 511-518, 1987; Bitan. M. et al, Isr. J. Med Sci. 31:106-118, 1995). La heparina se considera como un inhibidor de la heparanasa y su actividad inhibidora está asociada a una acción inmunomoduladora (Gorski A et al., FASEB J. 5: 2287-2291, 1991). Esto no fomenta el uso de enoxaparina como un inhibidor de heparanasas. Se conoce bien, en comparación con la heparina sin fraccionar, que la enoxaparina tiene diferente actividad. La enoxaparina es una mezcla de fragmentos que oscilan de 600 a 14.000 dalton, mientras que la heparina sin fraccionar es una mezcla de fragmentos que oscilan de 5.000 a 30.000 dalton. Los fragmentos entre 600 y 5.000 daltons son insignificantes en la heparina sin fraccionar. Estos fragmentos entre 600 y 5.000 daltons representan más del 60 % de enoxaparina.

En el artículo de Pacheco (J. Dermatol. Treat. 12: 123-126, 2001), se destaca que una "Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) ha mostrado que inhibe la expresión de la heparanasa" para el tratamiento del Líquen plano. Sin embargo, esta información debe

interpretarse en relación con el hecho de que dicha inhibición se cree que se produce porque los linfocitos CD4+ producen endoglicosidasa (heparanasa), que les permite penetrar en la lámina basal endotelial. Además, los autores solo demuestran que el Líquen plano se trata de forma eficaz cuando la enoxaparina se administra al paciente que lo necesita. Los autores no demuestran tampoco las causas de este efecto, p. ej. si los linfocitos CD4+ no pueden atacar la epidermis, si los linfocitos CD4+ ya no están "activados", si los linfocitos CD4+ producen heparanasa que es inhibida por la enoxaparina.

En otro aspecto, en el artículo de Amirkhosravi et al. (J. Thromb. Haemostasis 1:1972-1976, 2003) se describe que la tinzaparina (una heparina de bajo peso molecular) inhibe la metástasis en el tumor de pulmón en el ratón en el modelo de melanoma B16, debido a su liberación eficaz de Inhibidor de la Vía del Factor Tisular (TFPI) endotelial. Además, la enoxaparina tiene una gran variabilidad de actividad en comparación a otras LMWHs. Como la mayor parte de las LMWHs, la enoxaparina procede de una fuente de material de heparina sin fraccionar. La LMWH se obtiene por rotura de cadenas más largas de heparina sin fraccionar en otras más pequeñas a través de procesos variables de despolimerización química o enzimática. Cada fabricante de LMWH utiliza un procedimiento distinto de despolimerización. Esto da como resultado LMWH con estructuras químicas distintas y, por tanto, diferente actividad farmacológica. Un artículo de Fareed J. et al. (Annals New York Academy Sciences 556, 1989) muestra que todas las LMWH no son equivalentes, tanto desde el punto de vista bioquímico como farmacológico.

Los pacientes con cáncer tienen opciones de tratamiento limitadas y la respuesta a estos tratamientos limitados es menor que óptima, especialmente para la inhibición de la aparición de metástasis. Hay una necesidad todavía de proporcionar un nuevo fármaco que pueda potenciar la respuesta a los tratamientos del cáncer, la inhibición de la metástasis, y mejorar la penetración del agente citotóxico dentro de las células tumorales. Esto se espera que de como resultado una supervivencia mejorada y una mejor calidad de vida de estos pacientes.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que la enoxaparina modula la actividad de la heparanasa implicada en enfermedades. En particular, se ha encontrado que la enoxaparina inhibe la actividad de la heparanasa.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es el Líquen plano.

En otra realización, la invención se refiere al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad en un mamífero en la que la actividad de la heparanasa contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano.

En otra realización, la invención se refiere al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad en un mamífero en la que la actividad de la heparanasa contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

La presente invención se refiere también al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

Por ejemplo, dicha enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmune y Líquen plano. En particular, dicha enfermedad autoinmune es Líquen plano.

La invención también se refiere al uso de enoxaparina para tratar una enfermedad en un mamífero en la que la actividad de la heparanasa contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad, excepto cuando dicha enfermedad está asociada principalmente a la inflamación del sistema nervioso central.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de enoxaparina para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de enoxaparina para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

En otra realización, la presente invención se refiere más particularmente al uso anteriormente mencionado de enoxaparina, en el que la enfermedad está asociada a la inhibición de la heparanasa.

La enfermedad anteriormente mencionada es preferiblemente cáncer.

Dicho cáncer se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon o cáncer de páncreas.

Un cáncer particularmente preferido es cáncer de mama.

En otra realización, la presente invención se refiere más preferiblemente al uso anteriormente mencionado, en el que la enoxaparina está en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.

Dicho agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, docetaxel (INN), paclitaxel (INN), ciclofosfamida (INN) o antraciclinas.

Una antraciclina preferida es particularmente doxorubicina (INN).

Una antraciclina preferida es particularmente epirubicina (INN).

Un agente quimioterapéutico particularmente preferido es docetaxel.

En otra realización, la presente invención se refiere más preferiblemente al uso anteriormente mencionado, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel o doxorubicina.

Por ejemplo, la presente invención se refiere también al uso de enoxaparina en combinación con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.

La referencia a las realizaciones preferidas que se hace antes incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos.

En otra realización, la presente invención se refiere más particularmente al uso anteriormente mencionado, en el que la enoxaparina está en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, en la que dicha combinación es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso anteriormente mencionado de la enoxaparina, en el que la enoxaparina reduce la aparición de metástasis.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaparina o una combinación de enoxaparina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaparina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

En otra realización, la presente invención se refiere más particularmente al uso anteriormente mencionado, en el que la enfermedad está asociada a la inhibición de la heparanasa.

En otra realización, la invención se refiere a un método para potenciar la acción de uno o más agentes quimioterapéuticos, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de enoxaparina.

El agente quimioterapéutico anteriormente mencionado se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, docetaxel, paclitaxel, ciclofosfamida o antraciclinas.

Una antraciclina preferida es particularmente doxorubicina.

Una antraciclina preferida es particularmente epirubicina.

Un agente quimioterapéutico particularmente preferido es docetaxel.

La presente invención se refiere más preferiblemente al método anteriormente mencionado, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel y doxorubicina.

Por ejemplo, la presente invención se refiere también al uso anteriormente mencionado, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.

La referencia a las realizaciones preferidas que se hace antes incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos.

La enfermedad anteriormente mencionada es preferiblemente cáncer.

Dicho cáncer se selecciona del grupo que incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon o cáncer de páncreas.

Un cáncer particularmente preferido es cáncer de mama.

La evaluación de la enoxaparina con relación a su capacidad para inhibir las heparanasas se realizó como se indica a continuación.

La heparina/sulfato de heparán (HS) radiomarcado es degradado por las heparanasas, dando como resultado fragmentos de bajo peso molecular de HS que pueden medirse mediante cromatografía de permeación en gel (FPLC) y recuento de fracciones por centelleo líquido.

La heparina sin fraccionar (sal de sodio) de mucosa porcina intestinal (calidad Ia, 183 USP/mg) se obtuvo de Sigma Biochemicals (Deisenhofen, Alemania). La heparitinasa (HP lyase (EC 4.2.2.8)) se compró en Seikagaku, (Tokyo, Japan). El TSK 4000 era de Toso Haas y las columnas Sepharose Q equipadas con precolumnas se obtuvieron de Pharmacia/LKB (Freiburg, Alemania).

Se usó una línea celular de fibroblasto del cuello del útero humano para preparar el sulfato de heparán marcado con ³⁵S (proteoglicanos) mediante marcación metabólica. Esta línea celular ha mostrado que produce cantidades relativamente grandes de sulfato de heparán-

proteoglicanos (HS-PG), tales como sindecanos y glipican (Drzeniek et al., Blood 93:2884-2897, 1999).

La marcación se consigue mediante incubación de las células a una densidad celular de aprox. 1×10^6 células/ml con $33 \mu\text{Ci/ml}$ de sulfato- ^{35}S en medio de cultivo de tejido durante 24 horas. A continuación, se recogieron los sobrenadantes y se añadió inhibidor de proteasa PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo) (1 mmol/L). Se purificó el sulfato de heparán-proteoglicanos (HS-PG) mediante cromatografía de intercambio aniónico en Sepharose Q, eliminación del sulfato de condroitina/sulfato de dermatan-proteoglicanos que no era necesario, ya que la muestra contenía una cantidad relativamente grande de sulfato de heparán-proteoglicanos y debido a la especificidad de la enzima heparanasa.

La heparanasa se preparó a partir de leucocitos de sangre humana periférica (PBL, célula mononuclear de cultivo) y se enriqueció a células polimorfonucleares (PMN) mediante procedimientos de gradiente de ficoll. Las PMN aisladas se ajustaron a $2,5 \times 10^7$ células/ml y se incubaron durante 1 hora a 4°C . A continuación se recogieron los sobrenadantes que contienen la heparanasa, se ajustó el pH a 6,2 (20 mM tampón citrato-fosfato) y se usó inmediatamente o se almacenó en frío en alícuotas a -20°C .

$200 \mu\text{l}$ de sulfato de heparán marcado con ^{35}S (proteoglicanos) ajustado a aproximadamente 2200 dpm/ml se incubaron a 37°C durante 18 horas, con $1 \mu\text{l}$ del sobrenadante de PMN que contenía heparanasa. A continuación, se aplicaron $200 \mu\text{l}$ de la muestra a una columna de cromatografía de permeación de gel (FPLC) TSK 4000, se recogieron las fracciones y se analizaron mediante recuento por centelleo líquido. Se calculó la degradación de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ degradación} = \left[\left(\sum \text{cuentas (dpm) fracc. 20-33 (HEP)} - \sum \text{cuentas (dpm) fracc. 20-33 (CONT)} \right) / \left[\text{cuentas totales (dpm) fracc. 12-33 (CONT)} \right] \right] \times 100$$

p.ej. la suma de las cuentas (dpm) en fracciones 20-33 de la muestra después del tratamiento de heparanasa, a partir de esta suma se sustrajeron las cuentas de fondo (dpm) (fracciones 20-33) de la muestra de control. Esta suma se dividió por las cuentas totales (fracciones 12-33) aplicadas a la columna, para calcular el % de degradación. Se usaron factores de corrección para normalizar las cuentas totales de cromatografías diferentes a 2200 cuentas/dpm . Los resultados se dan en porcentaje de degradación. En los experimentos de inhibición, la degradación de la muestra de control (con heparanasa) se estableció a 100% (degradación) y

doxorubicina, ciclofosfamida y epirubicina. Las formulaciones adecuadas son preferiblemente las formulaciones comercializadas de dichos agentes quimioterapéuticos.

En general, un experto normal en la técnica, actuando conjuntamente con sus conocimientos personales y la descripción de esta solicitud, será también capaz de encontrar la formulación adecuada para la enoxaparina.

Por ejemplo, el medicamento consiste en una sal (preferiblemente de sodio o de calcio) o enoxaparina en forma de una composición en la que la sal está combinada con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. El medicamento según la invención puede usarse de forma intravenosa, subcutánea y oral. Las composiciones estériles para administración intravenosa o subcutánea son generalmente disoluciones acuosas. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en concreto agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, agentes dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede realizarse de varias maneras, por ejemplo mediante una filtración aséptica, mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la composición o mediante irradiación. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento del uso en agua estéril, o en cualquier otro medio estéril para inyección.

Como composiciones líquidas para administración oral, es posible usar disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que son aceptables desde un punto de vista farmacéutico, que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas a los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, agentes de sabor o estabilizantes.

En general, la enoxaparina será administrada en cantidades terapéuticamente eficaces por cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea sola o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos. En general, el agente quimioterapéutico será administrado en cantidades terapéuticamente eficaces por cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, un experto normal en la técnica, actuando conjuntamente con sus conocimientos personales y la descripción de esta

solicitud, será capaz de encontrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para tratar una enfermedad dada.

Por ejemplo, la dosis de docetaxel sería de $75 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, 1 hora de infusión intravenosa (iv) repetida 4 veces con 3 semanas de intervalo. La dosis de epurribicina sería de $50 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por infusión iv repetida 4 veces con 3 semanas de intervalo.

Por ejemplo, la dosis posible de enoxaparina puede oscilar de 10 a 40 mg de inyección por día, la primera inyección iv seguida de inyecciones subcutáneas (sc) repetidas una vez al día durante todo el período de tratamiento.

En general, el médico determinará la dosis adecuada en función de la edad, del peso y de todos los demás factores específicos del sujeto que se ha de tratar.

Preferiblemente, las dosis adecuadas son las dosis comerciales de enoxaparina y las dosis comerciales de dichos agentes quimioterapéuticos.

REIVINDICACIONES

- 1 - Uso de enoxaparina para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano.
 - 2 - Uso de enoxaparina para tratar una enfermedad en un mamífero, en el que la actividad de la heparanasa contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.
 - 3 - Uso de enoxaparina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano.
 - 4 - Uso de enoxaparina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.
 - 5 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha enfermedad está asociada a la inhibición de la actividad de la heparanasa.
 - 6 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha enoxaparina está en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.
 - 7 - El uso según la reivindicación 6, en el que dicha combinación es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
 - 8 - El uso según la reivindicación 6 o 7, en el que dicho agente quimioterapéutico es docetaxel o paclitaxel, doxorubicina, epirubicina o ciclofosfamida.
 - 9 - El uso según la reivindicación 6 o 7, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel y doxorubicina.
 - 10 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha enfermedad es cáncer.
 - 11 - El uso según la reivindicación 10, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon o cáncer pancreático.
-

12 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la enoxaparina reduce la aparición de metástasis.

13 - Un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaparina o una combinación de enoxaparina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

14 - Un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaparina o una combinación de enoxaparina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

15 - El método según la reivindicación 13 o 14, en el que dicha enfermedad está asociada a la inhibición de la actividad de la heparanasa.

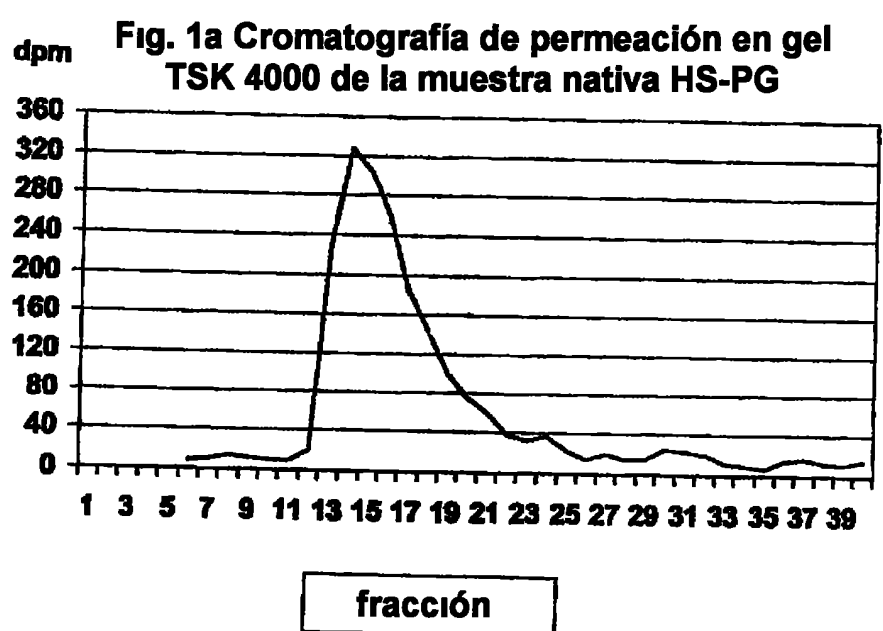
16 - Un método para potenciar la acción de uno o más agentes quimioterapéuticos, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de enoxaparina.

17 - El uso según una cualquiera de la reivindicación 13 a 16, en el que dicho agente quimioterapéutico es docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, epirubicina o ciclofosfamida.

18 - El método según una cualquiera de la reivindicación 13 a 17, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel y doxorubicina.

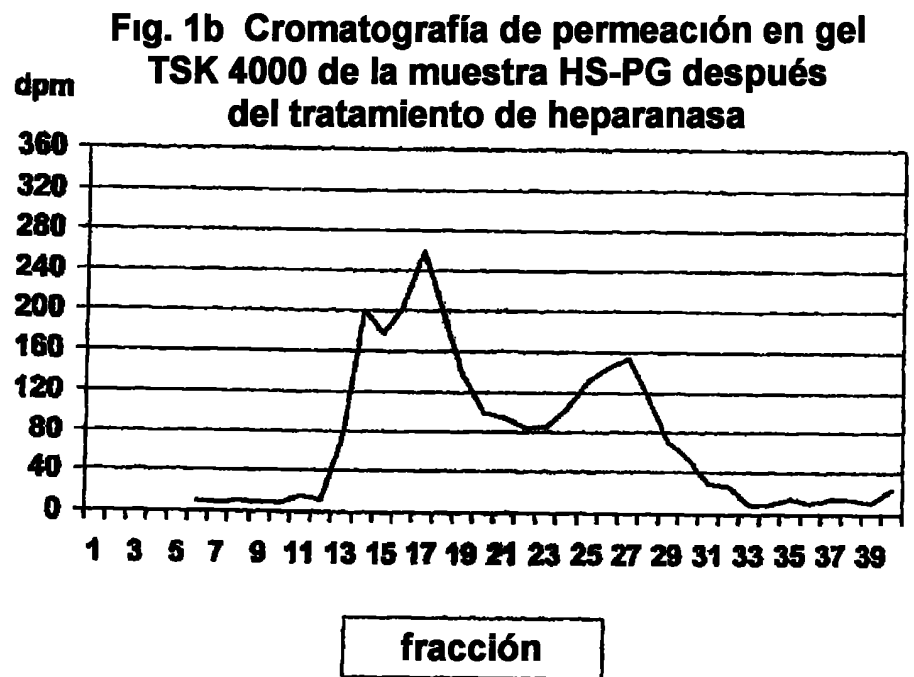
19 - El método según la reivindicación 13, 14 o 16, en el que dicha enfermedad es cáncer.

34



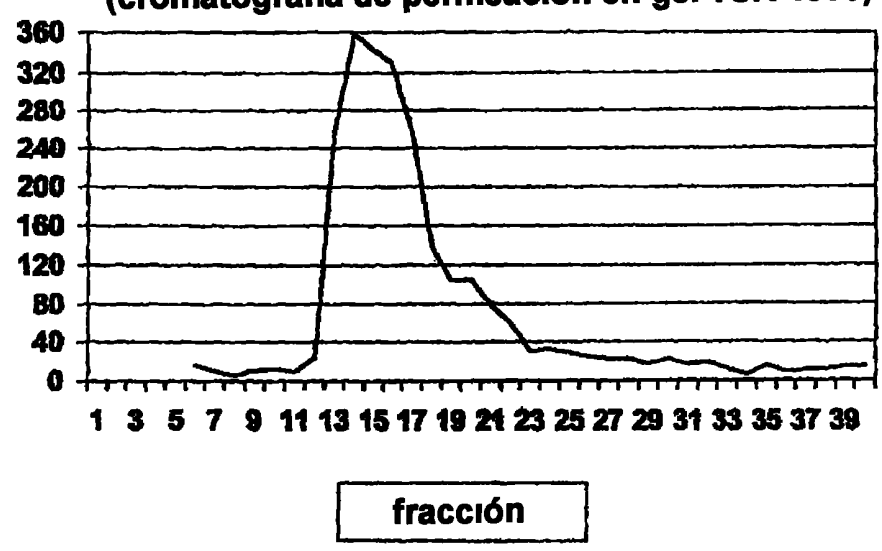
1/5

hE



35

**Fig 1c Inhibición de la actividad de la
heparanasa por 1 µg/ml de heparina sin fraccionar
(cromatografía de permeación en gel TSK 4000)**



26

Fig. 2 Inhibición de la actividad de la heparanasa por heparina sin fraccionar

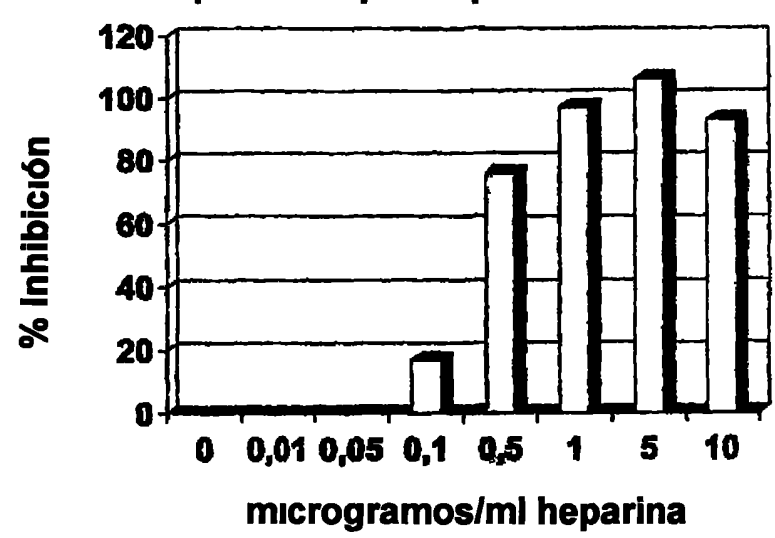
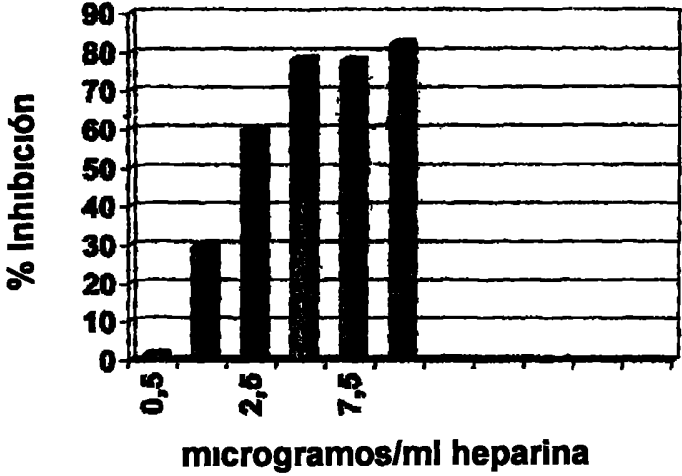


Fig. 3 Inhibición de la actividad de la heparanasa por la enoxaparina (WSD 3014)



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/727 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)

IPC 7 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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZACHARSKI LEO R: "Heparin treatment of malignancy: The case for clinical trials in colon cancer." THROMBOSIS RESEARCH, vol. 110, no. 4, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 213-214, XP002270113 & ISSN: 0049-3848	1-19
Y	the whole document & 'Online! Retrieved from the Internet: URL: http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002627-00_18-0023-00_19-00103311,00.asp the whole document	1-19
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

7 April 2005

Date of mailing of the international search report

15/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Giacobbe, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LOYNES JAMES T ET AL: "Regression of metastatic non-small cell lung cancer with low molecular weight heparin" THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 88, no. 4, October 2002 (2002-10), page 686, XP0009025816 & ISSN: 0340-6245	1-5, 10-15,19
Y	the whole document	1-19
Y	US 2003/195461 A1 (DEMOPULOS GREGORY A ET AL) 16 October 2003 (2003-10-16) paragraph '0107!	1-19
Y	US 2002/032214 A1 (UZAN ANDRE ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14) paragraph '0042! claims 3,4,12	1-19
Y	US 2003/161884 A1 (HERR DIETER ET AL) 28 August 2003 (2003-08-28) examples 1,2,6-8 paragraph '0142! claims 1,2,8	1-19
Y	PROSS MATTHIAS ET AL: "Low-molecular-weight heparin (reviparin) diminishes tumor cell adhesion and invasion in vitro, and decreases intraperitoneal growth of colonadeno-carcinoma cells in rats after laparoscopy." THROMBOSIS RESEARCH, vol. 110, no. 4, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 215-220, XP002270114 & ISSN: 0049-3848 abstract page 219, column 1, paragraph DISCUSSION	1-19
Y	MARCHETTI M ET AL: "Endothelial cell tissue factor induced by tumor cells is counteracted by the low molecular weight heparin (LMWH)." PATHOPHYSIOLOGY OF HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS, vol. 33, no. Suppl. 1, September 2003 (2003-09), page 78, XP0009025819 & SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS ISSUES IN CANCER; BERGAMO, ITALY; SEPTEMBER 19-21, 2003 ISSN: 1424-8832 the whole document	1-19
	-/-	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FAREED J ET AL: "Biochemical and pharmacologic inequivalence of low molecular weight heparins." ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. 1989, vol. 556, 1989, pages 333-353, XP0009025879 ISSN: 0077-8923 cited in the application the whole document	1-19
Y	FAREED J ET AL: "COMPARATIVE STUDY ON THE IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITIES OF SEVEN LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS" HAEMOSTASIS, BASEL, CH, vol. 18, no. SUPPL 3, 1988, pages 3-15, XP002053398 table III	1-19
Y	KAKKAR AJAY K: "An expanding role for antithrombotic therapy in cancer patients." CANCER TREATMENT REVIEWS. JUN 2003, vol. 29 Suppl 2, June 2003 (2003-06), pages 23-26, XP0009025888 ISSN: 0305-7372 page 24, column 2, last paragraph - page 25, column 2, paragraph 2	1-19
P,Y	BOBEK V ET AL: "Inhibition of adhesion breast cancer cells by anticoagulant drugs and cimetidine." NEOPLASMA (BRATISLAVA), vol. 50, no. 2, 2003, pages 148-151, XP0009025893 & ISSN: 0028-2685 abstract page 149, column 2, paragraphs 3,5 page 151, column 1, last paragraph figure 2	6,7, 13-16,19
A	US 2003/109491 A1 (ULMER WOLFGANG ET AL) 12 June 2003 (2003-06-12) paragraph '0035! example 1 claims 1,4	1-19
A	US 2003/203385 A1 (SUNDARAM MALIKARJUN ET AL) 30 October 2003 (2003-10-30) paragraph '0010!	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 2004/014807

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 2 and 5-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014807

A1

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003195461	A1	16-10-2003	
		US 6492332 B1	10-12-2002
		US 6261279 B1	17-07-2001
		US 5820583 A	13-10-1998
		US 2003105126 A1	05-06-2003
		US 2003114355 A1	19-06-2003
		US 6413961 B1	02-07-2002
		US 2004127884 A1	01-07-2004
		US 2004214854 A1	28-10-2004
		US 2001044616 A1	22-11-2001
		US 2002028798 A1	07-03-2002
		US 6056715 A	02-05-2000
		US 6242447 B1	05-06-2001
		US 6254585 B1	03-07-2001
		US 6210394 B1	03-04-2001
		AT 289822 T	15-03-2005
		AU 4467396 A	10-07-1996
		AU 6397496 A	03-07-1997
		BR 9509985 A	03-11-1998
		CA 2240256 A1	19-06-1997
		CN 1209066 A	24-02-1999
		DE 69634420 D1	07-04-2005
		EP 0799051 A2	08-10-1997
		EP 0910397 A1	28-04-1999
		JP 10510540 T	13-10-1998
		JP 2000501729 T	15-02-2000
		NO 972687 A	07-08-1997
		WO 9721445 A1	19-06-1997
		CA 2206119 A1	27-06-1996
		CN 1175213 A ,C	04-03-1998
		RU 2180852 C2	27-03-2002
		WO 9619233 A2	27-06-1996
		US 5800385 A	01-09-1998
		US 5860950 A	19-01-1999
		US 5858017 A	12-01-1999
US 2002032214	A1	14-03-2002	
		US 6103705 A	15-08-2000
		AT 283062 T	15-12-2004
		AU 754936 B2	28-11-2002
		AU 5454698 A	22-06-1998
		BG 103372 A	31-01-2000
		BR 9713141 A	08-02-2000
		CA 2272317 C	30-01-2001
		DE 69731763 D1	30-12-2004
		DK 946185 T3	21-03-2005
		EA 2475 B1	27-06-2002
		EP 0946185 A1	06-10-1999
		HK 1023504 A1	21-01-2004
		HU 9903496 A2	28-10-2000
		IL 129877 A	31-08-2004
		JP 2001506603 T	22-05-2001
		NO 992555 A	27-05-1999
		SK 67399 A3	11-07-2000
		CN 1238693 A ,C	15-12-1999
		CZ 9901742 A3	15-09-1999
		KR 2000057265 A	15-09-2000
		OA 11049 A	18-02-2002
		WO 9823279 A1	04-06-1998
		ZA 9710691 A	12-06-1998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003161884 A1	28-08-2003	DE 10026699 A1	06-12-2001
		AU 6603301 A	11-12-2001
		BR 0111257 A	10-06-2003
		CA 2409828 A1	06-12-2001
		CN 1450891 A	22-10-2003
		WO 0191729 A1	06-12-2001
		EP 1284717 A1	26-02-2003
		JP 2003534370 T	18-11-2003
		NO 20025759 A	14-01-2003
US 2003109491 A1	12-06-2003	DE 10141106 A1	13-03-2003
		CA 2457846 A1	06-03-2003
		WO 03018640 A2	06-03-2003
		EP 1423436 A2	02-06-2004
		JP 2005501931 T	20-01-2005
		MX PA04000854 A	21-05-2004
US 2003203385 A1	30-10-2003	AU 2003225724 A1	29-09-2003
		CA 2478700 A1	25-09-2003
		EP 1518120 A2	30-03-2005
		WO 03078960 A2	25-09-2003

PATENT COOPERATION TREATY

92

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ROUSSEAU, Pierick
AVENTIS PHARMA S.A.
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 ANTONY CEDEX
France

Date of mailing (day/month/year) 10 February 2005 (10.02.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FRAV2003-033	
International application No. PCT/EP2004/014807	
International filing date (day/month/year) 01 December 2004 (01.12.2004)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 December 2003 (04.12.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA S.A. et al	

- 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).
- (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.
- (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 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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
04 Dec 2003 (04.12.2003)	03293028.1	EP	26 Janu 2005 (26.01.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mathieu BLANC (Fax 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338.89.76	Telephone No. (41-22) 338 8988

Form PCT/IB/304 (January 2004)

006588888



(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad
(32) Fecha	(33) País
03293028.1	EP
	(72) Inventor(es)
	(74) Apoderado:
(85) Fecha límite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:
No. de solicitud PCT/EP2004/014807	
(54) Título:	

Resumen:

1 - Uso de enoxaparina para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Lliquen plano.

2 - Uso de enoxaparina para tratar una enfermedad en un mamífero, en el que la actividad de la heparanasa contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

3 - Uso de enoxaparina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Líquen plano.

4 - Uso de enoxaparina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune.

5 – El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha enfermedad está asociada a la inhibición de la actividad de la heparanasa.

6 – El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha enoxaparina está en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.

7 - El uso según la reivindicación 8, en el que dicha combinación es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

8 – El uso según la reivindicación 6 o 7, en el que dicho agente quimioterapéutico es docetaxel o paclitaxel, doxorubicina, epirubicina o ciclofosfárido.

9 - El uso según la reivindicación 6 o 7, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel y doxorubicina.

10 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha enfermedad es cáncer.

11 – El uso según la reivindicación 10, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon o cáncer pancreático.

12 - El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la enoxaparina reduce la aparición de metástasis.

13 - Un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la haperanasa, excepto cuando dicha enfermedad es Lliquen plano, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaperina o una combinación de enoxaperina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

14 - Un método para tratar una enfermedad asociada a la modulación de la actividad de la heparanasa, excepto cuando dicha enfermedad es una enfermedad autoinmune, método que comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente eficaz de enoxaparina o una combinación de enoxaparina y uno o más agentes quimioterapéuticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien simultáneamente o separadamente o secuencialmente en el tiempo

15 – El método según la reivindicación 13 o 14, en el que dicha enfermedad está asociada a la inhibición de la actividad de la heparanasa.

16 – Un método para potenciar la acción de uno o más agentes quimioterapéuticos, que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de enoxaparina.

17 – El uso según una cualquiera de la reivindicación 13 a 16, en el que dicho agente quimioterapéutico es docetaxel, paclitaxel, doxorubicina, epirrubicina o ciclofosfámda.

18 - El método según una cualquiera de la reivindicación 13 a 17, en el que la enoxaparina está en combinación con docetaxel y doxorubicina.

49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,152
FECHA : MAYO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-051721- -00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:37:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE/VI
EVR: 379 FABENACIONAL/VI
A-444 DECENTRALIZA Colibr: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54982575	15/05/2006	47,972,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Boleto 12457-841-007-6.

26 45



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-051721- -00000-0000
Fec: 2008-05-30 17:37:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tia. 11 PATENTEIYH
Eve: 370 FABENACIONALI
Calle 44

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO	RADICADOR
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

46

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

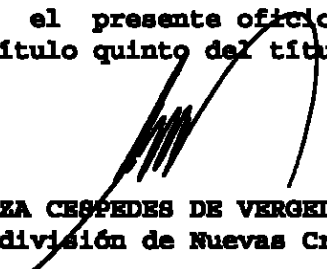
REFERENCIA	Radicación No.	6 51721
	Solicitud internacional	EP2004/014807
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8790

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. 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.

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.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 AGO. 2006
adpall

~~11/09/06~~