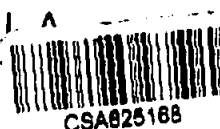


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización
Digitalización CSA



INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-32934

54. TÍTULO

METODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCION CORONARIA

PERCUTANEA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4365

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

202099

45

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-032934- -00000-0000

Fecha: 2008-04-02 16:51:40 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93**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,
92160 Antony,
FranciaDomicilio: 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 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com/
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P./31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Marie France BREGEAULT**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia3. **Gilles MONTALESCOT**
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia5. **Luis O. TORO-FIGUEROA** ✓
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia2. **Flavia DIETRICH-NETO** ✓
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia4. **Philippe Gabriel STEG** ✓
20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/003673Fecha: 4 de septiembre de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/026265 A3Fecha: 8 de marzo de 2007

6

Título (54)**METODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4365

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

2 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

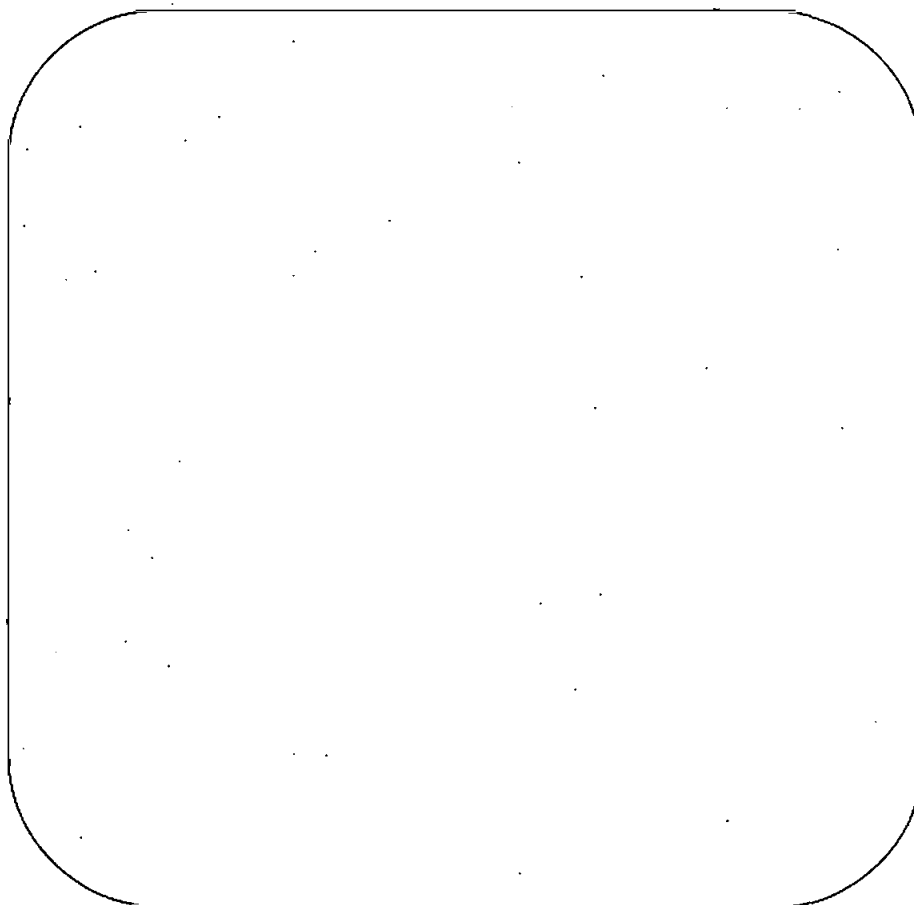
60/713,329**Comprobante de pago No.: 08-20,949****Fecha: 10 de marzo de 2008**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ 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 2007/026265 A3

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 28

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, S - COLOMBIA

marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fabrique, de service, nombres commerciaux, enseignes, lemas commerciales.

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Atteste que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

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

por el presente nombro Richard REQUEM 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 suplentes, 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, confiero (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, enseñanzas; 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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Je soussigné M^{re} Heidi 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 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

Aventis Pharma S.A.

Fondé de Pouvoir

© CAVELIER ABOGADOS

W/PODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.6)

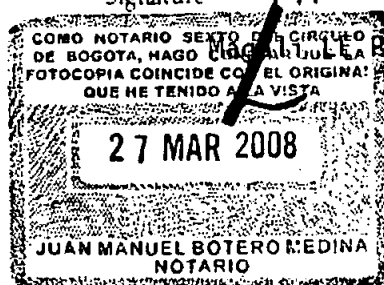
REPRESENTATION ET POUVOIR

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, Colombie, 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, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et ci afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

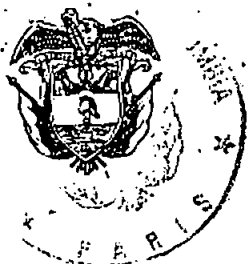




COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 MAR 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



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 **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

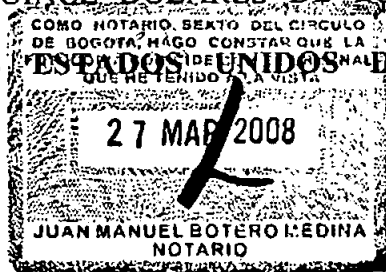
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


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 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

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



00157 1217-7-001-001-7

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Minjusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 12 A 10 24

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

H. J. J. J.

608553

prode

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE LA
SUS FUNCIONES NOTARIAS

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 MAR 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2

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.

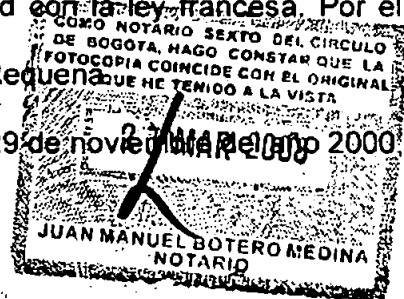
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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 la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requeña.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del 2000 bajo el No.018302 - República Francesa 010.



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

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, 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 Paris. 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.

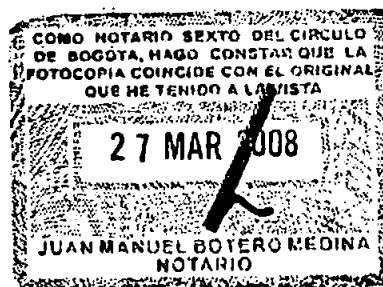
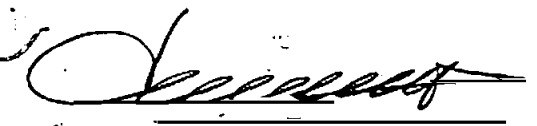
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

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

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAPE 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) _____

SANTAPE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



MINISTERIO DE JUSTICIA
EXTENSIONES
4954533

2000 DIC 18 A 19:05

OFICINA DE CALIFICACIONES
SANTAPE DE BOGOTA D.C.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE VISTO A LA VISTA

27 MAR 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE JUSTICIA
EXTENSIONES
4954533

OFICINA DE CALIFICACIONES
SANTAPE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA PARECE EN EL DOCUMENTO QUE SE PRESENTA LAS FIRMAS INDICADAS

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (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.

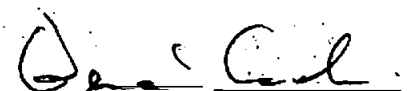
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

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,

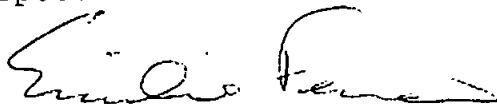


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

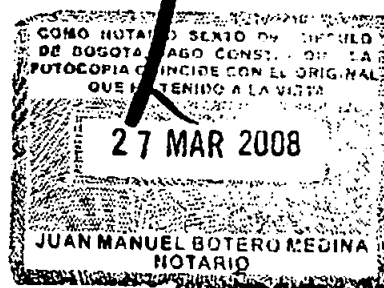
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

09 NOV. 2000

Año Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

German
Cavelier y Emilio
Ferreiro

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2.877.924 Bta
CC # 438.019.4529

y la(s) Libreta(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 Ferreiro



APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
NANCY J INGRAM
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
NANCY J INGRAM, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF MARCH 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A320640
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

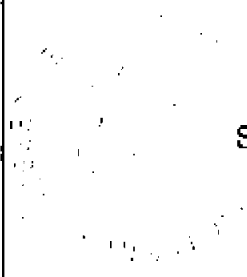
I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 10th day of March, 2008.

SEAL


Nancy J. Ingram
Notary Public
Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2008

Notary Signature

Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area

03806.0600



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Facsimile Transmission

To: Name: FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT &
Company: LLP
Fax Number: 12024084400
Voice Phone:

From: Name: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
Voice Phone: 571-272-3350

37 C.F.R. 1.6 sets forth the types of correspondence that can be communicated to the Patent and Trademark Office via facsimile transmissions. Applicants are advised to use the certificate of facsimile transmission procedures when submitting a reply to a non-final or final Office action by facsimile (37 CFR 1.8(a)).

Fax Notes:

Pg#	Description
1	Cover Page
2	166.TXT
4	Document 1, Batch 906048

USPTO ASSIGNMENT SYSTEM PROCESSING

Date and time of transmission: Friday, April 20, 2007 7:37:38 AM
Number of pages including this cover sheet: 04

TO: FINNEGAN, HENDERSON, FARROW, GARRETT & COMPANY; LLP



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 19, 2007

PTAS
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT &
LLP
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413***700321065A***

700321065A

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/18/2007

REEL/FRAME: 019182/0391
NUMBER OF PAGES: 11BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 03806.0600-00000

ASSIGNOR:

MONTALESCOT, GILLES

DOC DATE: 03/15/2007

ASSIGNOR:

DIETRICH-NETO, FLAVIA

DOC DATE: 03/12/2007

ASSIGNOR:

TORO-FIGUEROA, LUIS

DOC DATE: 03/08/2007

ASSIGNOR:

STEG, PHILIPPE

DOC DATE: 03/13/2007

ASSIGNOR:

BREGEAULT, MARIE-FRANCE

DOC DATE: 04/18/2007

019182/0381 PAGE 2

ASSIGNEE:

AVENTIS PHARMA S.A.
20, AVENUE RAYMOND ARON
ANTHON, 92165 CEDEX, FRANCE

SERIAL NUMBER: 11514366 FILING DATE: 09/01/2006
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: METHODS FOR PERFORMING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

SERIAL NUMBER: 60713329 FILING DATE: 09/02/2005
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ENOXAPARIN COMPARED WITH
UNFRACTIONATED HEPARIN IN ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION: THE STEEPLE RANDOMIZED TRIAL

PAULA MCCRAY, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

TO: FINNEGAN, HENDERSON, FARROW, GARRETT & COMPANY: LLP

APR 18 2007 17:01 FR FHFGD

04/18/2007

2024884400 TO 15712730140H

P.02

RECORDING SHEET PATENTS ONLY		U.S. Department of Commerce Patent and Trademark Office Attorney Docket No. 03806.0600-00000 Attorney Customer Number: 22,852	
To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name of conveying party(ies): 1. Gilles MONTALESCOT 2. Flavie DIETRICH-NETO 3. Luis TORO-FIGUEROA 4. Philippe Gabriel STEG 5. Marie-France BREGEAULT		2. Name and address of receiving party(ies): Name: 1. Arentis Pharma S.A.	
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		Street Address:	20, Avenue Raymond Aron
3. Nature of conveyance:		City/State/Country:	Antony, 92165 Cedex, FRANCE
☒ Assignment	☐ Merger	Name:	
☐ Security Agreement	☐ Change of Name	Street Address:	
☐ Joint Research Agreement	☐ Government Interest Assignment	City/State/Country:	
☐ Executive Order 9494, Confidential License	☐ Other:	Additional name(s) & Address(es) attached?	
Execution Date:	Mar. 18, 2007, Mar. 12, 2007, Mar. 8, 2007, Mar. 13, 2007 and Apr. 18, 2007	☐ Yes ☒ No	
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application:			
A. Patent Application Number(s): 11/514,368 60/713,329		B. Patent Number(s):	
Additional numbers attached?		☐ Yes ☒ No	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:		6. Total number of applications and patents involved: One (1)	
Name: Lauren L. Stevens, Esq.		7. Total fee (37 CFR 1.21(h) and 3.41): \$40	
Internal Address: FINNEGAN, HENDERSON, FARROW, GARRETT & DUNN, L.L.P.		☐ Enclosed (Please charge deficiency or credit overpayment to deposit account 06-0918)	
Street Address: 801 New York Avenue, N.W.		☒ Authorized to be charged to deposit account	
City: Washington, D.C.			
State:	Zip: 20001-4413	8. Deposit Account No.: 06-0918	
9. Statement and signature.			
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.			
Signed: <u>Scott M.K. Lee</u>		Date: <u>April 18, 2007</u>	
Scott M.K. Lee, Registration 59,874			
Total number of pages including cover sheet, attachments and documents: 11			

12/2006

ASSIGNMENT

WHEREAS We, the below named inventors, [hereinafter referred to as Assignors], have made an invention entitled:

METHODS FOR PERFORMING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

for which We filed an application for United States Letters Patent on September 1, 2006 (Application No. 11/514,366); and

WHEREAS, AVENTIS PHARMA S.A., a corporation of France whose post office address is 20, Avenue Raymond Aron, Antony, 92165 Cedex, France (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to the application for United States Letters Patent on this invention and the Letters Patent to be issued upon this application;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, We, as Assignors, have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, our entire right, title, and interest in and to this invention, provisional Application No. 60/713,329, filed September 2, 2005, and this application, and all divisions, and continuations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority on the basis of the above provisional application, as well as all rights to claim priority on the basis of this application, and all applications for Letters Patent which may hereafter be filed for this invention in any foreign country and all Letters Patent which may be granted on this invention in any foreign country, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and We hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any foreign country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, WE HEREBY covenant that We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

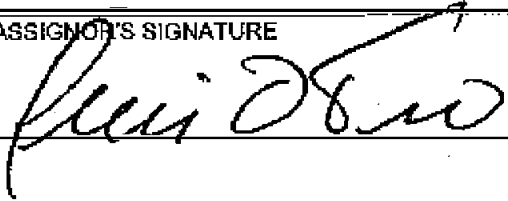
AND, WE HEREBY further covenant and agree that We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

1. FULL NAME OF FIRST ASSIGNOR Gilles MONTALESCOT	ASSIGNOR'S SIGNATURE 	DATE March 15, 2007
ADDRESS 7 rue St Léonard 94210 La Varenne St Hilaire		CITIZENSHIP France

18

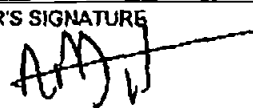
2. FULL NAME OF SECOND ASSIGNOR Flavia Dietrich NETO DIETRICH <i>Neto</i>	ASSIGNOR'S SIGNATURE <i>flavia</i>	DATE 12 March 2007
ADDRESS 28 Hopkinson Ct. Basking Ridge, New Jersey 07920		CITIZENSHIP USA <i>BRAZIL</i> <i>fr</i>
3. FULL NAME OF THIRD ASSIGNOR Luis TORO-FIGUEROA	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 228 Moore Street Princeton, New Jersey 08540		CITIZENSHIP USA
4. FULL NAME OF FOURTH ASSIGNOR Philippe Gabriel STEG	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 64 rue de Miromesnil 75008 Paris France		CITIZENSHIP France
5. FULL NAME OF FIFTH ASSIGNOR Marie-France BRÉGEAULT	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 31 bis B rue de Réveillon 91800 Brunoy France		CITIZENSHIP France

2. FULL NAME OF SECOND ASSIGNOR Flavia Dietrich NETO	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 26 Hopkinson Ct. Basking Ridge, New Jersey 07920		CITIZENSHIP USA
3. FULL NAME OF THIRD ASSIGNOR Luis TORO-FIGUEROA	ASSIGNOR'S SIGNATURE 	DATE 3/08/07
ADDRESS 229 Moore Street Princeton, New Jersey 08540		CITIZENSHIP USA
4. FULL NAME OF FOURTH ASSIGNOR Phillippe Gabriel STEG	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 64 rue de Miromesnil 75008 Paris France		CITIZENSHIP France
5. FULL NAME OF FIFTH ASSIGNOR Marie-France BRÉGEAULT	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 31 bis B rue de Réveillon 91800 Brunoy France		CITIZENSHIP France

VB

2. FULL NAME OF SECOND ASSIGNOR Flavia Dietrich NETO	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 28 Hopkinson Ct. Basking Ridge, New Jersey 07920		CITIZENSHIP USA
3. FULL NAME OF THIRD ASSIGNOR Luis TORO-FIGUEROA	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 229 Moore Street Princeton, New Jersey 08540		CITIZENSHIP USA
4. FULL NAME OF FOURTH ASSIGNOR Philippe Gabriel STEG	ASSIGNOR'S SIGNATURE <i>Ph</i>	DATE MARCH 13, 2007
ADDRESS 64 rue de Miromesnil 75008 Paris France		CITIZENSHIP France
5. FULL NAME OF FIFTH ASSIGNOR Marie-France BRÉGEAULT	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
ADDRESS 31 bis B rue de Réveillon 91800 Brunoy France		CITIZENSHIP France

19

2. FULL NAME OF SECOND ASSIGNOR	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
Flavia Dietrich NETO		
ADDRESS		CITIZENSHIP
28 Hopkinson Ct. Basking Ridge, New Jersey 07920		USA
3. FULL NAME OF THIRD ASSIGNOR	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
Luis TORO-FIGUEROA		
ADDRESS		CITIZENSHIP
229 Moore Street Princeton, New Jersey 08540		USA
4. FULL NAME OF FOURTH ASSIGNOR	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
Philippe Gabriel STEG		
ADDRESS		CITIZENSHIP
64 rue de Miromesnil 75008 Paris France		France
5. FULL NAME OF FIFTH ASSIGNOR	ASSIGNOR'S SIGNATURE	DATE
Marie-France BRÉGEAULT		11 April 2007
ADDRESS		CITIZENSHIP
31 bis B rue de Réveillon 91800 Brunoy France		France

TRADUCCIÓN OFICIAL 079/2008 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE COPIAS VERÍDICAS

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

A QUIENES CORRESPONDA:

Certifico bajo juramento y el sello de mi oficina que los documentos adjuntos son copias verídicas de los documentos originales que he comparado.

En testimonio de lo cual, he firmado y fijado el sello bajo juramento de mi oficina.

En Bridgewater, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, hoy 10 de marzo de 2008.

Firmado: Nancy J. Ingram, notario público

ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO VENCE EL 2 DE AGOSTO DE 2008

SELLO:

FIRMA DE NOTARIO

NOMBRE IMPRESO O MECANOGRAFIADO DE NOTARIO. FECHA DE VENCIMIENTO, TÍTULO O ÁREA DE JURISDICCIÓN.

EXPEDIENTE NO. FR2005/068

MEMBRETE: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

TRANSMISIÓN DE FAX:

A: nombre: FINNEGAN HENDERSON, FARABOW, GARRETT &

COMPañIA: LLP

22

NÚMERO DE FAX: 12024084400

DE: NOMBRE: SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASO

Teléfono de voz 571-272-3350

37 C.F.R. 16 informa los tipos de correspondencia que pueden comunicarse a la Oficina de Marcas y Patentes por vía transmisión de fax. Se les aconseja a los solicitantes usar el certificado de procedimientos de transmisión de fax al presentar una respuesta a un requerimiento no definitivo o final por fax (37 CFR 1.8 (a)).

Notas de fax:

Página 1. Portada

Página 2. 166.TXT

Página 4. Documento 1, lote 906048

SISTEMA DE PROCESAMIENTO DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS.

Fecha y hora de transmisión: viernes, 20 de abril de 2007, 7:37:38 a.m. Número de páginas, incluyendo esta portada: 04.

MEMBRETE: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS
19 de abril de 2008

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & LLP
991 NEW YORK AVENUE NW
WASHINGTON DC 20001-4413

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA ESTÁ DISPONIBLE EN EL

SALON DE BUSQUEDA DE CESIONES EN EL CARRETE Y CUADRO QUE SE
INFORMA MÁS ABAJO.

FAVOR REVISAR TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTA. LA
INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTA DE REGISTRO REFLEJA LOS
DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y
PATENTES. EN CASO DE ENCONTRAR ERRORES O TENER PREGUNTAS
RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACIÓN, USTED PUEDE CONTACTAR EL
EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN EN EL
TELEFONO 571-272-3350. FAVOR ENVIAR LA SOLICITUD DE
CORRECCIÓN A : U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, CORREO:
SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA,
VA 22313.

Fecha de registro: 18 de abril de 2007. Carrete/cuadro
019182/0381. Número de páginas: 11

RESUMEN: CESIÓN DEL INTERES DEL CEDENTE: (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES) EXPEDIENTE 03806.0600-00000

Cedentes: MONTALESCOT, GILLER. Fecha documento 15 de marzo de
2007. Dietrich-Neto, FLAVLA. Fecha documento: 12 de febrero
de 2007. Toro-Figueroa, Luis . Fecha documento: 8 de marzo de
2007. Steg, Philippe. Fecha documento: 13 de marzo de 2007.
Bregeault, Marie-France. Fecha documento : 18 de abril de
2007.

CESIONARIO: AVENTIS PHARMA S.A, 20, AVENUE RAYMOND ARON,
ANTHON, 92165, CEDEX, FRANCIA.

Número de serie: 11514266. Fecha de radicación: 1 de
septiembre de 2006.

TITULO: METODOS PARA REALIZAR INTERVENCIÓN CORONARIA
PERCUTANEA.

NUMERO DE SERIE: 60713329. Fecha de radicación: 2 de
septiembre de 2005

TITULO: SEGURIDAD Y EFICACIA DE ENOXAPARINA INTRAVENOSA
COMPARADA CON HEPARINA NO FRACCIONADA EN INTERVENCIÓN
CORONARIA PERCUTANEA ELECTIVA.: LA PRUEBA ALEATORIA TIPO
STEEPLE. (CAMPANARIO)

FIRMADO: PAULA MCCRAY, EXAMINADOR

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

HOJA DE REGISTRO PARA PATENTES

AL DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS
UNIDOS.

NOMBRE DE LOS CEDENTES: GILES MONTALESCOT, FLAVIA DIETRICH-
NETO, LUIS TORO-FIGUEROA, PHILIPPE GABRIEL STEG, MARIE-FRANCE
BREGEAULT.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL CESIONARIO: AVENTIS PHARMA S.A.

Dirección: 20, Avenue Raymond Aron.

Ciudad: ANTONY 92165, CEDEX, FRANCIA.

CESIÓN

Fechas de firma: 16 de marzo de 2007, 12 de marzo de 2007, 8
de marzo de 2008, 13 de marzo de 2007 y 18 de abril de 2007.

NÚMERO DE SOLICITUD DE PATENTE: 11/514,368; 60/713,329

NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LA PARTE A LA CUAL SE DEBE ENVIAR
CORRESPONDENCIA CON RESPECTO A ESTE DOCUMENTO:

LAUREN L. STEVENS, ABOGADO

Dirección: FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT Y DUNNER
LLP.

DIRECCION: 901 New York Avenue, N. W. Ciudad: Washington,
D.C. Código postal: 20001-4413. CUENTA DE DEPÓSITO: 06-0916

A mi leal saber y entender, la información precedente es
verídica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia
verídica del documento original.

FIRMADO: SCOTT LEE, REGISTRACION 59,574. Fecha: 18 de abril 2007.

EXPEDIENTE NO. 03806.0600-00000

CESION

Considerando que nosotros los inventores abajo nombrados, (QUE A CONTINUACIÓN llamaremos los cedentes) hemos hecho una invención llamada: MÉTODOS PARA REALIZAR INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA, para la cual hemos presentado una solicitud de patente el 1 de septiembre de 2006 (Solicitud 11/514.366) y

CONSIDERANDO que AVENTIS PHARMA S.A, una sociedad francesa, cuya dirección postal es 20, Avenue Raymond Aron, Antony, 92165 Cedex, Francia (que a continuación llamaremos el cesionario) desea obtener todo el derecho, título e interés sobre este invento en todo el mundo, y sobre la solicitud de patente estadounidense sobre esta invención y las patentes que se vayan a expedir sobre ella;

Por lo tanto, se informa que, a cambio de una compensación adecuada y valiosa, cuyo recibo del cesionario reconocemos, nosotros los cedentes hemos vendido, cedido, transferido y traspasado y por el presente vendemos, cedemos transferimos y traspasamos al cesionario, sus sucesores y cesionarios, todo nuestro derecho, título, interés sobre este invento, y solicitud provisional No. 60/713.329 presentada el 2 de septiembre de 2005 y sobre esta solicitud y todas las divisiones y continuaciones de la misma, y sobre todas las patentes estadounidenses que se puedan otorgar y, sobre todas las segundas publicaciones de la misma y todos los derechos para reclamar prioridad con base en la solicitud provisional arriba mencionada, así como todos los derechos para reclamar

prioridad con base en esta solicitud y todas las solicitudes de patente que puedan posteriormente presentarse sobre este invento en cualquier país extranjero y todas las patentes que se puedan otorgar sobre este invento en cualquier país extranjero, así como las ampliaciones, renovaciones y segundas publicaciones; y por el presente autorizamos y solicitamos al comisionado de patentes y marcas de Estados Unidos y a cualquier funcionario de cualquier país extranjero cuyo deber sea expedir patentes y solicitudes, tal como se describe arriba, expedir todas las patentes sobre este invento al cesionario, sus sucesores y cesionarios, de acuerdo con los términos y condiciones de esta cesión.

Y por la presente acordamos que tenemos pleno derecho a ceder el interés cedido por este traspaso, y que no hemos firmado y no firmaremos ningún convenio en conflicto con esta cesión.

Y por la presente acordamos que sin ninguna compensación adicional, comunicaremos al cesionario, sus sucesores y cesionarios todos los hechos conocidos para nosotros con respecto a este invento y testificaremos en cualquier actuación jurídica, firmar todos los documentos jurídicos cuando se requiera, firmar y entregar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre este invento a favor de dicho cesionario, sus sucesores o cesionarios, firmar todas las divisionales, continuaciones y segundas publicaciones de solicitudes, tomar todos los juramentos y en general hacer todo lo posible para ayudar al cesionario, sus sucesores y cesionarios, obtener y hacer cumplir la protección patentaria adecuada para este invento tanto en Estados Unidos como en cualquier país extranjero, entendiéndose que cualquier gasto incidental a la firma de

726

dichos documentos correrá por cuenta del cesionario, sus sucesores y cesionarios.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado.

GILLES MONTALESCOT, 15 DE MARZO DE 2007

DIRECCIÓN: 7 RUE ST LEONARD 94210 LA VARENNE ST. HILAIRE

FLAVIA DIETRICH NETO. 12 DE MARZO DE 2007.

DIRECCIÓN: 28 HOPKINSON CT. BASKING RIDGE NEW JERSEY 07920,

CIUDADANIA: BRASIL-

LUIS TORO FIGUEROA, DIRECCIÓN: 229 MOORE STREET, PRINCETON, NUEVA JERSEY, 08540. 8 DE MARZO DE 2007.

PHILIPPE GABRIEL STEG. 13 DE MARZO DE 2007.

DIRECCIÓN: 64 RUE DE MIROMESNIL, 75008 PARIS, FRANCIA, CIUDADANIA FRANCESA.

MARIE-FRANCE BREGEAULT. FIRMA ILEGIBLE. 18 DE ABRIL DE 2007

DIRECCIÓN: 31 BIS RUE DE REVEILLON, 91800 BRUNOY, FRANCIA. CIUDADANIA FRANCESA.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por NANCY J INGRAM

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY

4. lleva el sello/estampilla de NANCY J INGRAM, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TRENTON, NUEVA JERSEY. 6. el 17 de marzo de 2008

7. por R. DAVID ROUSSEAU, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A320640

9. Sello/estampilla

10. Firma: JAMES BIZZARRI, secretario de estado especial
suplente.

ECN\ECN\ID-122634\WPCL002G

COLO-12457-841-031-6

Bogotá, 2 de abril de 2008.

Eduardo Calado

Eduardo Calado Riquelme
"TRADUCTOR OFICIAL"
COLES - SEAN - NEE
Dec. 541. Febrero de 1990

7008 QSR - 2 A 11:23
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO
DE LA DEFENSA

745992
Eduardo Calado
COPIA PARA LA OFICINA DE ASISTENCIA
AL SECTOR PRIVADO
ASISTENCIAS JURÍDICAS

SECRETARÍA
DEL TRABAJO

28

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/026265 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4365 (2006.01) A61K 31/727 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2006/003673

(22) International Filing Date:

4 September 2006 (04.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/713329 2 September 2005 (02.09.2005) US

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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
27 September 2007

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

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

(74) Agent: I.E. PENNEC, Magall; Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Anthony (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

(54) Title: USE OF ENOXAPARIN FOR PERFORMING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

(57) Abstract: Methods for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin sodium to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention are described. Also described are methods for preventing or treating thrombosis, such as thrombotic episodes, in a human percutaneous coronary intervention patient by treating that patient with enoxaparin.

WO 2007/026265 A3

METHODS FOR PERFORMING PERCUTANEOUS CORONARY
INTERVENTION

[001] This application claims priority under 35 U.S.C. § 119(e) to Provisional Application No. 60/713,329, filed September 2, 2005, the entire contents of which are hereby incorporated herein by reference.

[002] This invention relates to methods for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin sodium (sometimes referred to herein as "enoxaparin") to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention ("PCI"). The invention also relates to methods for preventing or treating thrombosis, such as thrombotic episodes, in a human percutaneous coronary intervention patient by treating that patient with enoxaparin.

[003] Enoxaparin sodium is available from sanofi-aventis under the trademark Lovenox® (Clexane® in some other countries). Known enoxaparin sodium dosage regimens include those shown below:

Dosage Regimen		
Indication	Standard Regimen	Severe Renal Impairment
Prophylaxis in abdominal surgery	40 mg SC once daily	30 mg SC once daily
Prophylaxis in knee replacement surgery	30 mg SC every 12 hours	30 mg SC once daily
Prophylaxis in hip replacement surgery	30 mg SC every 12 hours or 40 mg SC once daily	30 mg SC once daily
Prophylaxis in medical patients	40 mg SC once daily	30 mg SC once daily
Inpatient treatment of acute DVT with or without pulmonary embolism	1 mg/kg SC every 12 hours (with warfarin)	1 mg/kg SC once daily

130

Outpatient treatment of acute DVT without pulmonary embolism	1.5 mg/kg SC once daily (with warfarin)	1 mg/kg SC once daily
Prophylaxis of ischemic complications of unstable angina and non-Q-wave MI	1 mg/kg SC every 12 hours (with aspirin)	1 mg/kg SC once daily

Elderly: For treatment of acute MI in elderly patients ≥ 75 years of age, initiate dosing with 0.75 mg/kg SC every 12 hours

[004] Provided herein are methods for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof. Uses comprise administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention.

[005] Also provided are methods for preventing thrombosis in a human patient in need thereof. Uses comprise administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention.

[006] Also provided are methods for treating thrombosis in a human patient in need thereof. Uses comprise administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention.

[007] **Figure 1** shows non-CABG-related major and minor bleeding at 48 hours in the STEEPLE study. P values are comparison of enoxaparin groups with the UFH group, 95% confidence interval for adjusted differences between groups for non-CABG major and minor bleeding at 48 hours: enoxaparin 0.5 mg/kg and UFH, (-4.8 to -0.5%), enoxaparin 0.75 mg/kg and UFH, (-4.1% to 0.0%); noninferiority margin of 2.6%.

[008] **Figure 2** shows the odds ratio and 95% confidence interval of risk factors for non-CABG related major and minor bleeding at 48 hours in the STEEPLE study (multivariate analysis).

[009] **Figure 3** shows Kaplan Meier curve for all cause mortality and nonfatal myocardial infarction at 30 days in the STEEPLE study.

[010] **Figure 4** shows the STEEPLE study design. ACT, activated clotting time; CABG, coronary artery bypass graft; GP, glycoprotein; IV, intravenous; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; UTVR, urgent target vessel revascularization.

12
31

[011] **Figure 5** shows a subgroup analysis for the STEEPLE study of non-CABG-related major or minor bleeding at 48 hours, comparison of enoxaparin 0.5 mg/kg (A) and 0.75 mg/kg (B) with UFH.

[012] As used herein, "enoxaparin sodium" refers to the low molecular weight heparin (LMWH) approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), or any other regulatory agency outside of the United States, as Lovenox[®] (enoxaparin sodium injection), Clexane[®] or Klexane[®], and any LMWH approved by the FDA, or any other regulatory agency outside of the United States, pursuant to an application citing Lovenox[®] (enoxaparin sodium injection), Clexane[®] or Klexane[®] as the listed drug. Enoxaparin sodium is available from sanofi-aventis and sold in the United States in the form of enoxaparin sodium injection, under the trademark Lovenox[®] (Clexane[®] in some other countries). In general, enoxaparin sodium is obtained by alkaline degradation of heparin benzyl ester derived from porcine intestinal mucosa. Its structure is characterized, for example, by a 2-O-sulfo-4-enepyranosuronic acid group at the non-reducing end and a 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamine at the reducing end of the chain. The average molecular weight is about 4500 daltons. The molecular weight distribution is:

<2000 daltons	≤ 20%
2000 to 8000 daltons	≥ 68%
>8000 daltons	≤ 18%

[013] Enoxaparin sodium injection is a sterile aqueous solution containing enoxaparin sodium. Enoxaparin sodium injection is available from sanofi-aventis at 100 mg/ml in prefilled syringes (30 mg/0.3 mL pre-filled syringes, 40 mg/0.4 mL pre-filled syringes, 60 mg/0.6 mL pre-filled syringes, 80 mg/0.8 mL pre-filled syringes, and 100 mg/1.0 mL pre-filled syringes), graduated prefilled syringes, multiple-dose vials (300 mg/3.0 mL multi-dose vials); and ampoules (30 mg/0.3 mL). Enoxaparin sodium injection 100 mg/mL concentration contains 10 mg enoxaparin sodium (approximate anti-Factor Xa activity of 1000 IU [with reference to the W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard]) per 0.1 mL water for injection. Enoxaparin sodium injection is also available from sanofi-aventis at 150 mg/ml in graduated prefilled syringes (90 mg/0.6 mL pre-filled syringes, 120 mg/0.8 mL pre-filled syringes, and 150 mg/1.0 mL pre-filled syringes). Enoxaparin sodium injection 150 mg/mL concentration contains 15 mg enoxaparin sodium (approximate anti-Factor Xa activity of 1500 IU [with reference to the W.H.O. First International Low Molecular Weight Heparin Reference Standard]) per 0.1 mL water for injection.

13
92

[014] The enoxaparin sodium injection prefilled syringes and graduated prefilled syringes are preservative-free and intended for use only as a single-dose injection. There are also multiple-dose vials and those contain 15 mg/1.0 mL benzyl alcohol as a preservative. The pH of the injection is 5.5 to 7.5. Enoxaparin sodium injection may also be administered in an arterial line for a hemodialysis indication.

[015] As used herein, reference to administration of enoxaparin sodium once daily means, for example, administration every twenty-four hours plus or minus four hours.

[016] The term "prevent," "preventing" and "prevention" refers to the administration of therapy an individual who may ultimately manifest at least one symptom of a disease or condition (e.g., thrombosis) but who has not yet done so, to reduce the chance that the individual will develop the symptom of a disease or condition over a given period of time. Such a reduction may be reflected, for example, in a delayed onset of the at least one symptom of a disease or condition in the patient.

[017] As used herein, the term "treat," "treating" or "treatment" refers to the administration of therapy to an individual who already manifests at least one symptom of a disease or condition (e.g., thrombosis), or who has previously manifested at least one symptom of a disease or condition.

[018] "Body weight" refers to the weight of a patient that is determined by actual weighing or by estimation prior to administration of enoxaparin sodium. In the event that the body weight of a patient is estimated prior to administration of the first dose of enoxaparin sodium, the body weight of the patient may be subsequently determined by actual weighing before any subsequent dose of enoxaparin, and the amount of enoxaparin administered to the patient with the next subsequent dose adjusted accordingly.

[019] "Kg" refers to body weight of the patient in kilograms.

[020] "Percutaneous coronary intervention" (PCI) encompasses a variety of procedures used to treat patients with diseased arteries of the heart, for example, chest pain caused by a build-up of fats, cholesterol, and other substances from the blood (referred to as plaque) that can reduce blood flow to a near trickle, or a heart attack caused by a large blood clot that completely blocks the artery. Typically, PCI is performed by threading a slender balloon-tipped tube – a catheter – from an artery in the groin to a trouble spot in an artery of the heart (this is referred to as percutaneous transluminal coronary angioplasty – also known as PTCA, coronary artery balloon dilation or balloon angioplasty). The balloon is then inflated, compressing the plaque and dilating (widening) the

33

narrowed coronary artery so that blood can flow more easily. This is often accompanied by inserting an expandable metal stent. Stents are wire mesh tubes used to prop open arteries after PTCA.

[021] A "sheath" is a tube or other device which is inserted into an artery and used to guide a catheter into place.

[022] Provided is a method for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention. Also provided is a method for preventing or treating thrombosis, such as thrombotic episodes, in a human percutaneous coronary intervention patient by treating that patient with enoxaparin.

[023] In certain embodiments, the enoxaparin is administered immediately prior to the percutaneous coronary intervention.

[024] In certain embodiments, sheath removal occurs immediately after the percutaneous coronary intervention. In certain embodiments, sheath removal occurs 4 to 6 hours after the percutaneous coronary intervention.

[025] In certain embodiments, enoxaparin is administered in an amount such that the patient achieves an anti-Xa level of 0.5 to 1.8 IU/mL.

[026] In certain embodiments, enoxaparin is administered in an amount such that the patient achieves an anti-Xa level of 0.5 to 1.2 IU/mL.

[027] In certain embodiments, enoxaparin is administered in an amount sufficient to reduce the primary end-point of any bleeding as compared with an ACT-adjusted UFH regimen.

[028] In certain embodiments, enoxaparin is administered at a dosage of 0.5 mg/kg. In certain embodiments, enoxaparin is administered at a dosage of 0.75 mg/kg.

[029] Administration of enoxaparin sodium is, for example, by intravenous injection directly with a syringe, and further for example, by injection into a pre-established i.v. line. A bolus dose of enoxaparin may be administered, for example, in about 10 seconds or less, or in from about 10 to about 20 seconds, or from about 15 to about 30 seconds, or from about 30 seconds to about 1 minute, or from about 1 to about 5 minutes, or from about 5 to about 10 minutes, or from about 10 to about 30 minutes.

[030] In certain embodiments, the patient exhibits a significant reduction in major bleeding as compared with a subject who had been administered UFH prior to undergoing percutaneous coronary intervention. In certain embodiments, the significant reduction in major bleeding is at least 25%. In certain

34

embodiments, the significant reduction in major bleeding is at least 40%. In certain embodiments, the significant reduction in major bleeding is at least 55%.

[031] In certain embodiments, the patient achieves target anticoagulation level at a rate significantly increased as compared to the rate for a subject receiving UFH. In certain embodiments, the patient achieves target anticoagulation level at a rate at least 2-fold faster than the rate for a subject receiving UFH. In certain embodiments, the patient achieves target anticoagulation level at a rate at least 3-fold faster than the rate for a subject receiving UFH. In certain embodiments, the patient achieves target anticoagulation level at a rate 4-fold faster than the rate for a subject receiving UFH.

[032] In certain embodiments, the patient is administered a second bolus of enoxaparin during the percutaneous coronary intervention. In certain embodiments, the amount of enoxaparin in the second bolus is less than the amount of enoxaparin initially administered. In certain embodiments, the amount of enoxaparin in the second bolus is about half of the amount of enoxaparin initially administered.

[033] In certain embodiments, the patient is administered at least one additional therapeutic agent. Such "co-therapy" (or "combination-therapy") may include the following examples:

administration of each agent in a sequential manner in a regimen to provide beneficial effects of the drug combination; and/or

co-administration of the aforementioned components in a substantially simultaneous manner (e.g., as in a single injection having a fixed ratio of these active agents or in multiple, separate injections for each agent, etc.).

[034] Thus, the methods described herein are not limited in the sequence of administration; the enoxaparin sodium may be administered either prior to, at the same time with or after administration of the other agent. In addition, enoxaparin sodium may be administered alone or in combination with other treatments, e.g., drug-eluting stent.

[035] In certain embodiments, the at least one additional therapeutic agent is chosen from aspirin and thienopyridines. In certain embodiments, the at least one additional therapeutic agent is chosen from clopidogrel and GP IIb/IIIa inhibitors. In certain embodiments, the at least one additional therapeutic agent is chosen from GP IIb/IIIa inhibitors. GP IIb/IIIa inhibitors include abciximab (marketed as ReoPro®), tirofiban (marketed as Aggrastat®), and eptifibatide (marketed as Integrelin®).

15
35

[036] In certain embodiments, enoxaparin is administered in about the same amount as when the GP IIb/IIIa inhibitor is not administered.

[037] Thus, provided are methods for combination therapy for treatment of a human PCI patient, which comprises administering to the patient intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the procedure; and at least one additional therapeutic agent.

[038] Also provided are methods for preventing or treating thrombosis in a human PCI patient, which comprises administering to the patient intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the procedure; and at least one additional therapeutic agent.

[039] Also provided are methods for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering to the patient intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the procedure; and implanting into a blood vessel of the patient a drug-eluting stent.

[040] In certain embodiments, prevention of thrombosis comprises prevention of thrombotic episodes. In certain embodiments, treatment of thrombosis comprises treatment of thrombotic episodes.

[041] In providing enoxaparin sodium dosage regimens, the dosage regimen for administration of enoxaparin sodium is based on the particular indication. For each indication, methods are provided herein that include methods for preventing and/or treating thrombotic episodes in a human PCI patient.

[042] It will be readily apparent to one of ordinary skill in the relevant arts that other suitable modifications and adaptations to Uses and applications described herein are suitable and may be made without departing from the scope of the invention or any embodiment thereof. Having now described the present invention in detail, the same will be more clearly understood by reference to the following examples of the invention, which are included herewith for purposes of illustration only and are not intended to be limiting of the invention.

[043] Example 1: Patient Treatment

[044] A patient is identified as a candidate for PCI. After sheath insertion but prior to PCI, the patient is administered a dosage of 0.5 mg of enoxaparin sodium per kg of the patient's body weight by intravenous bolus over a period of

12/30

approximately 20 seconds. The anti-Xa level experienced by the patients is analyzed centrally and the patient is determined to have achieved an anti-Xa level of 1 IU/mL.

[045] Example 2: Patient Treatment

[046] A patient is identified as a candidate for PCI. After sheath insertion but prior to PCI, the patient is administered a dosage of 0.75 mg of enoxaparin sodium per kg of the patient's body weight by intravenous bolus over a period of approximately 20 seconds. The anti-Xa level experienced by the patients is analyzed centrally and the patient is determined to have achieved an anti-Xa level of 1 IU/mL.

[047] Example 3: The STEEPLE Study

[048] The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) and the European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of activated clotting time (ACT)-adjusted intravenous unfractionated heparin (UFH) during PCI. However, there is interest in improving anticoagulation regimens during PCI, especially given the limitations of UFH such as its unpredictable effect on coagulation, the need for repeated coagulation monitoring, the narrow therapeutic window, the inducement of platelet activation, and the risk of thrombocytopenia.

[049] Low-molecular-weight heparins (LMWHs), such as enoxaparin, are being used more frequently as anticoagulants during PCI in acute coronary syndrome (ACS) patients and also during elective procedures. They have a more stable and predictable anticoagulant dose-response, obviating the necessity for coagulation monitoring; a longer half-life; and a greater anti-factor Xa:IIa activity, which results in less thrombin generation and activation. LMWHs are associated with reduced platelet activation, von Willebrand factor release, and inflammation.

[050] Small and/or noncomparative trials have shown the feasibility of a single intravenous bolus of enoxaparin 1 mg/kg, 0.75 mg/kg, and 0.5 mg/kg in patients undergoing PCI with or without the administration of glycoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitors. However, these uncontrolled studies did not allow definite conclusions in comparison with standard anticoagulation with UFH, and the optimum intravenous bolus dose of enoxaparin during PCI remains to be established. A meta-analysis of the data from randomized studies comparing the use of intravenous LMWH and intravenous UFH in patients undergoing PCI found no difference in the occurrence of ischemic events and a nonsignificant trend toward a reduction in major bleeding with LMWH.

[051] Methods

[052] *Patients*

18
37

[053] STEEPLE is a prospective, randomized, open-label, parallel-group trial evaluating the safety and efficacy of enoxaparin 0.5 mg/kg and 0.75 mg/kg intravenously versus an ACT-adjusted, intravenous UFH regimen in patients undergoing non-emergent PCI. Between January 2004 and December 2004, 3528 patients were randomized across 124 sites in 9 countries in Australasia, Europe, and North America.

[054] Patients were eligible to enter the study if they were scheduled to have single- or multi-vessel non-emergent PCI with a femoral approach and did not meet any of the exclusion criteria including recent thrombolysis, planned staged procedure, increased bleeding risk, treatment with a parenteral antithrombotic prior to the procedure, or a known hypersensitivity to study drugs. This study was conducted according to the Declaration of Helsinki (Tokyo, 2004) and in keeping with local regulations. All patients gave informed consent and approval for the study was obtained through institutional review boards at each site.

[055] *Study protocol*

[056] Eligible patients were randomized to receive an intravenous bolus of ACT-adjusted UFH according to the current guidelines or enoxaparin 0.5 mg/kg or 0.75 mg/kg intravenously without coagulation monitoring. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio and stratified according to planned GP IIb/IIIa inhibitor use. All patients received aspirin (75 to 500 mg/day) and thienopyridines according to local practice. The use of all concomitant medications was consistent with local standards of care.

[057] Patients randomized to either enoxaparin group received a single intravenous bolus of enoxaparin after sheath insertion and immediately prior to the procedure. The randomized dosage was used regardless of whether the investigator had chosen to initiate concomitant GP IIb/IIIa inhibitor treatment. Patients randomized to the UFH group who were not receiving concurrent GP IIb/IIIa inhibitor treatment were given an initial bolus of UFH 70 to 100 IU/kg, based on the operator's standard practice, to achieve a target ACT of 300 to 350 seconds. Similarly, patients who received concurrent GP IIb/IIIa inhibitor treatment were given an initial intravenous bolus of 50 to 70 IU/kg to achieve a target ACT of 200 to 300 seconds. Additional boluses of UFH before the start of PCI were given only to patients who did not reach the lower limit of the ACT target. UFH was re-administered during the procedure when ACT measurements dropped below the recommended range. In all centers, ACT was measured with a standardized Hemochron device. When procedures were prolonged by more than 2 hours in patients allocated to enoxaparin, an additional bolus (half of the

59
38

original dose) was recommended. Closure devices were allowed as per local practice. Sheath removal was authorized with the ACT between 150 and 180 seconds in the UFH group, 4 to 6 hours after the end of PCI in the enoxaparin 0.75 mg/kg group and immediately after the end of PCI in the enoxaparin 0.5 mg/kg group. Importantly, no monitoring or verification of anticoagulation was required before sheath removal in the patients receiving enoxaparin.

[058] *End points*

[059] The primary end point of the trial was the incidence of non-coronary artery bypass graft (non-CABG)-related major and minor bleeding at 48 hours after the index PCI. Major bleeding was defined as a bleeding event that resulted in death; was retroperitoneal, intracranial, or intraocular; resulted in hemodynamic compromise requiring specific treatment; required intervention (surgical or endoscopic) or decompression of a closed space to stop or control the event; was clinically overt with transfusion of at least 1 unit of packed red blood cells or whole blood; or was clinically overt with a decrease in hemoglobin of ≥ 3 g/dL (or a decrease in hematocrit of $\geq 10\%$). Minor bleeding was defined as all bleeding events not meeting the criteria for major bleeding, but with at least one of the following features: gross hematuria not associated with trauma; epistaxis that was prolonged or requiring intervention; gastrointestinal hemorrhage; hemoptysis; subconjunctival hemorrhage; hematoma > 5 cm or leading to prolonged or new hospitalization; being clinically overt with a decrease of hemoglobin ≥ 2 to < 3 g/dL; any decrease in hemoglobin ≥ 3 g/dL with any transfusion of at least 1 unit of packed red blood cells or whole blood; or protamine sulfate administered for uncontrolled bleeding.

[060] The main secondary efficacy end point was the achievement of therapeutic anticoagulation at the beginning and end of the procedure. The proportion of enoxaparin patients achieving target anti-Xa levels (analyzed centrally) of 0.5 to 1.8 IU/mL was compared with the proportion of UFH patients achieving target ACT (200 to 300 seconds with GP IIb/IIIa inhibitors or 300 to 350 seconds without), at both start and end of procedure. Other secondary outcome measures were:

[061] 1. The composite end point of non-CABG-related major bleeding up to 48 hours after the index PCI, all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction (defined as new significant Q wave in ≥ 2 leads; elevation of total creatine kinase or MB fraction ≥ 2 times the upper limit of normal, or urgent target vessel revascularization at 30 days.

22
39

[062] 2. The composite end points of all-cause mortality or nonfatal myocardial infarction, and all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, or urgent target vessel revascularization, whichever occurred first.

[063] All events were adjudicated by a blinded independent clinical events committee.

[064] *Statistical analysis*

[065] A sample size of 2700 patients was initially calculated based on an incidence of all bleeding up to 48 hours of 7.0% for the UFH group and a corresponding incidence of up to 3.7% in the enoxaparin group (47% risk reduction); the use of a type I, two-sided error rate of 2.5% for each comparison of the enoxaparin versus UFH group, giving a global alpha level of 5%; the use of uncorrected Chi-squared tests; a power of 80%; and the assumption that approximately 2% of patients may not be treated. At a planned interim evaluation, the sample size was reevaluated and because the overall bleeding rate (3.5%) was lower than the anticipated 4.8%, a final number of 3690 patients was set. Analyses were performed on the intent-to-treat population and were adjusted for time of randomization. For bleeding and target anti-Xa and ACT analyses, adjustment was also made for the use of GP IIb/IIIa inhibitors. Results for the per protocol population were similar to the intent-to-treat population. Analyses were performed using SAS statistical software version 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). The incidence of the primary end point was compared between the enoxaparin and UFH groups using logistic regression analysis. If superiority of enoxaparin over UFH was not observed, the noninferiority of enoxaparin to UFH was tested using a two-sided, adjusted confidence interval of the differences in event rates as planned; the noninferiority margin was set at 30% of the observed bleeding rates in the UFH group.

[066] The target anti-Xa or ACT endpoint was analyzed using a logistic regression model. The objective for the composite quadruple end point was to show noninferiority of the enoxaparin doses, using a two-sided confidence interval of the difference in event rates; the noninferiority margin was set at 39% of the observed rates in the UFH group. Time-to-event analyses for the other secondary end points up to day 30 were performed using Cox proportional hazard models. For primary and secondary analyses, each enoxaparin dose was compared with UFH. The Simes adjustment for multiplicity was applied to ensure a global type 1 error of 0.05: if both P values are ≤ 0.05 , both are significant; if the highest P value is > 0.05 , the other P value has to be ≤ 0.025 to be significant.

[067] An independent Data Monitoring Committee (DMC) monitored the progress of the trial and ensured that the safety of patients was not

2-1
40

compromised. After reviewing all reported serious adverse events in 3216 randomized patients, the DMC recommended that randomization to the enoxaparin 0.5 mg/kg group be discontinued. Even though the numbers were small, data at the time suggested that the all-cause mortality in the enoxaparin 0.5 mg/kg group tended to be higher than either the UFH group or the enoxaparin 0.75 mg/kg group. However, there was no significant difference between the 0.5 mg/kg group and the UFH group. Also, there was no significant difference when the two enoxaparin groups were analyzed together and compared with the UFH group. Although the Steering Committee did not concur with the DMC recommendation a conservative approach was followed and enrollment was suspended in the enoxaparin 0.5 mg/kg group just short of full study completion.

[068] Results

[069] *Patient characteristics*

[070] Between January 2004 and December 2004, 3528 patients were randomized to receive enoxaparin 0.5 mg/kg intravenously (1070 patients), enoxaparin 0.75 mg/kg intravenously (1228 patients), or UFH intravenously (1230 patients). Baseline characteristics were well balanced between the 3 treatment groups (Table 1).

[071] Patient evaluability was similar between the 3 groups: 98.2% of subjects were evaluable for the primary end point, 92.1% for anti-Xa or ACT measurements, 97.0% for the composite quadruple end point, and all randomized subjects for time-to-event analysis at 30 days.

[072] *Procedure characteristics*

[073] The three groups were comparable for all procedural characteristics (Table 1). Of patients receiving UFH, 16.5% received at least one additional bolus because of a low ACT. At least one additional bolus of enoxaparin for prolonged procedures (>2 hours) was given to 0.6% of patients receiving enoxaparin 0.5 mg/kg and 0.2% of patients receiving enoxaparin 0.75 mg/kg. The median ACT at the start and end of PCI was 336 and 292 seconds for patients receiving UFH only and 300 and 255 seconds for patients receiving UFH with GP IIb/IIIa inhibitors.

[074] *Primary end point*

[075] Non-CABG-related major and minor bleeding at 48 hours occurred in 6.0% of patients in the enoxaparin 0.5-mg/kg group, 6.6% of patients in the enoxaparin 0.75-mg/kg group, and 8.7% of patients in the UFH group (Figure 1). This represents a significant 31% reduction in the primary end point with enoxaparin 0.5 mg/kg compared with UFH, meeting the criteria for superiority

27
91

over UFH ($P=0.014$). A nonsignificant trend in favor of enoxaparin 0.75 mg/kg compared with UFH (24% reduction; $P=0.052$) was observed, meeting the pre-specified criteria for noninferiority (95% confidence interval of the difference - 4.1% to 0.0%, excluding the noninferiority margin of 2.6%). This beneficial effect was primarily driven by the reduction in non-CABG-related major bleeding, which was significantly reduced in both the enoxaparin 0.5 mg/kg group (1.2% vs. 2.8%, $P=0.005$) and the 0.75 mg/kg group (1.2% vs. 2.8%, $P=0.007$), compared with UFH (Figure 1). There was no significant difference in the rate of minor bleeding between either enoxaparin group and UFH. Transfusion rates up to 48 hours were extremely low at 0.5%, 0.8%, and 1.0% for the enoxaparin 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, and UFH groups, respectively.

[076] Consistent results were found across all the major subgroups for the primary end point. By multivariate analysis, significant independent correlates of the primary end point included treatment with enoxaparin 0.5 mg/kg (Figure 2).

[077] *Secondary endpoints*

[078] Significantly more patients receiving enoxaparin achieved prespecified target anticoagulation levels (main secondary efficacy end point) compared with patients receiving ACT-adjusted UFH (Table 2).

[079] When a narrower anti-Xa range was selected (0.5 to 1.2 IU/mL) that corresponded to adequate anticoagulation levels in the treatment of ACS, 75.5% and 59.4% of patients reached the anti-Xa target for enoxaparin 0.5 mg/kg and 0.75 mg/kg, respectively, with a significant difference compared with UFH being maintained ($P<0.001$ for both comparisons). At the start of PCI, median anti-Xa levels were 0.81 and 1.09 IU/mL for the enoxaparin 0.5 and 0.75 mg/kg groups, respectively; at the end of PCI these values were 0.68 and 0.93 IU/mL, respectively.

[080] The composite quadruple end point occurred in 7.2% of patients receiving enoxaparin 0.5 mg/kg and in 7.9% of patients receiving enoxaparin 0.75 mg/kg, compared with 8.4% of patients receiving UFH, meeting the prespecified criteria for noninferiority for both enoxaparin doses (Table 2). The incidence of the all-cause mortality or nonfatal myocardial infarction at 30 days was similar between patients receiving either dose of enoxaparin or UFH (Figure 3). The composite of all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, or urgent target vessel revascularization at 30 days and the individual components are reported in Table 2.

[081] Discussion

[082] STEEPLE is the first large, randomized controlled trial to demonstrate the superior safety of intravenous enoxaparin over unfractionated

23
42

heparin in the modern era of PCI that includes the use of drug-eluting stents, clopidogrel and GP IIb/IIIa inhibitors. Enoxaparin (0.5 mg/kg) significantly reduced the primary end-point of any bleeding compared with an ACT-adjusted UFH regimen. Importantly, both enoxaparin groups showed a highly significant 57% reduction in major bleeding over UFH. In terms of efficacy, both doses of enoxaparin provided similar protection from 30-day ischemic events compared with UFH. These findings translated into nonsignificant reductions with enoxaparin for the quadruple end point; non-inferiority testing was satisfied for both enoxaparin groups. The clinical benefit observed with enoxaparin came with a superior ease of use compared with UFH; enoxaparin is used as a single intravenous bolus before the start of PCI, without anticoagulation monitoring, a similar dose is used with or without GP IIb/IIIa inhibitors, and there is the possibility of immediate sheath removal after PCI with enoxaparin 0.5 mg/kg.

[083] The heparin dosing used in the STEEPLE trial, based on ACC/AHA and ESC guidelines, resulted in among the lowest rates of bleeding complications published to date. Nevertheless, the enoxaparin strategies employed in this study resulted in even lower major and minor hemorrhagic complications compared with UFH.

[084] Enoxaparin results in a significant 4-fold increase in rate of patients achieving target anticoagulation levels compared with UFH. This highlights the better bioavailability of enoxaparin over UFH, which requires careful and fastidious coagulation monitoring. Despite the strict monitoring imposed by the controlled nature of the trial, 80% of patients administered UFH were not in the anticoagulation target range during the time of procedure – a percentage likely to be even higher in “real-world” practice. Whether these patients who are out of target range have worse outcomes than those within the target range is uncertain. Studies have demonstrated a poor relationship between ACT and ischemic or bleeding events, thus making the value of systematic measurement of ACT values in patients on UFH questionable. In contrast, in a large unselected population of patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction, it was shown that anti-Xa levels were independently associated with mortality at 30 days. However, the optimal anti-Xa level with enoxaparin for patients undergoing PCI is still unknown and will be explored in further analysis of the STEEPLE trial data. Even when aiming for a tighter anti-Xa range (0.5 to 1.2 IU/mL), enoxaparin remained significantly more predictable and stable than UFH anticoagulation: more patients reached the target with the 0.5 mg/kg enoxaparin dose.

24

[085] The important safety benefit seen with enoxaparin did not come at a cost of increased numbers of ischemic events. The double end point of all-cause mortality and myocardial infarction, an indicator of hard clinical outcome, was similar between the three treatment groups. Between patients treated with enoxaparin and UFH, there was no significant difference in the triple ischemic endpoint or any individual component of the composite endpoint, including mortality. The mortality rate in the trial was low and comparable to other recent PCI trials (n=18; 0.5%). The premature termination of the low dose enoxaparin group was a conservative step in response to a request from the DMC and was based on an apparent but non-significant increase in the all-cause mortality versus the UFH group. Further evaluation of the causes of death, as well as other adverse events not captured as study end points, was not suggestive of a relationship between enoxaparin dose and ischemic events. Given that all components of the composite efficacy endpoint were lower in the enoxaparin 0.5 mg/kg group than in the other two groups (except all-cause mortality, which was a very rare event), this suggests that the non-significant trend observed for mortality is due to chance. Despite the premature discontinuation of the enoxaparin 0.5 mg/kg group, 1,070 patients were already randomized and thus represent an appropriate and well-balanced group to be compared with the other treatment groups.

[086] According to the STEEPLE results, enoxaparin, with or without GP IIb/IIIa inhibitors, appears to be a favorable alternative to UFH in non-emergent PCI. The REPLACE-2 trial showed that bivalirudin plus GP IIb/IIIa inhibitors was noninferior to UFH plus planned GP IIb/IIIa inhibitors for the primary endpoint of death, myocardial infarction, urgent revascularization and major bleeding. However, bivalirudin is administered as a bolus followed by an intravenous infusion. In contrast, enoxaparin is administered as a single bolus.

[087] In summary, the STEEPLE trial has confirmed that intravenous enoxaparin for the simple management of patients scheduled to undergo elective PCI is an attractive alternative to UFH anticoagulation in the catheterization laboratory.

28
44

Table 1. Patient and procedure characteristics.

Characteristic	Enoxaparin 0.5 mg/kg (n=1070)	Enoxaparin 0.75 mg/kg (n=1228)	UFH (n=1230)
Age, years (mean±SD)	63.4±10.5	63.0±10.2	63.5±10.2
Age ≥75 years, %	16.7	14.7	15.0
Men, %	74.7	76.1	74.0
Weight, kg (mean±SD)	84.0±16.9	84.2±16.7	83.3±16.0
Creatinine clearance, %			
>30 to ≤60 mL/min	17.4	18.5	18.0
≤30 mL/min	1.3	0.5	1.6
Diabetes, %	30.3	29.2	30.9
Prior myocardial infarction, %			
> 48 hours to ≤7 days	1.5	2.0	2.0
≤48 hours	0.4	0.7	0.2
Prior unstable angina, %			
>48 hours to ≤7 days	6.7	7.0	6.7
≤48 hours	5.1	5.9	4.9
Prior PCI, %	34.7	36.5	38.9
Prior CABG, %	14.4	12.7	15.1
Platelet count <80,000/ mm ³ , %	0.1	0.1	0.0
Hemoglobin <10 g/dL, %	1.7	3.2	3.2
Concomitant medications			
Prior to PCI:			
Chronic treatment with thienopyridine	510 (47.7)	538 (43.8)	590 (48.0)
Chronic treatment with aspirin	891 (83.3)	1056 (86)	1063 (86.4)
Day of PCI:			
GP IIb/IIIa inhibitor used	433 (40.5)	499 (40.6)	491 (39.9)

26
48

Thienopyridine	1007 (94.2)	1158 (94.5)	1170 (95.1)
Aspirin	986 (92.3)	1147 (93.7)	1159 (94.4)
Thrombolytics	7 (0.7)	7 (0.6)	8 (0.7)
PCI variables			
PCI performed	1035 (96.7)	1205 (98.1)	1205 (98.0)
Stent procedure	974 (94.1)	1126 (93.4)	1133 (94.0)
Drug eluting stent	608 (58.7)	669 (55.5)	675 (56.0)
Target vessel			
LAD	486 (47.0)	564 (46.8)	546 (45.3)
LCX	329 (31.8)	362 (30.0)	375 (31.1)
RCA	376 (36.3)	456 (37.8)	484 (40.2)
LMA	13 (1.3)	17 (1.4)	12 (1.0)
Saphenous or artery graft	43 (4.2)	49 (4.1)	43 (3.6)
Multi-vessel intervention (≥ 2 vessels)	161 (15.6)	184 (15.3)	207 (17.2)
Closure device used	408 (39.5)	470 (39.1)	478 (39.7)
Median time from end of PCI to sheath removal, hours:mins (IQR)	0:54 (0:01, 4:19)	3:14 (0:01, 4:55)	2:24 (0:01, 4:14)

GP, glycoprotein; LAD, left anterior descending; LCX, left circumflex; LMA, left main artery; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery; SD, standard deviation; IQR, interquartile ranges; UFH, unfractionated heparin.

Table 2. Secondary end points of the STEEPLE trial.

A.	End points	Enoxaparin		Enoxaparin		UFH	
		n/N (%)	Difference vs. UFH, (95%CI)	P value*	n/N (%)	P value*	n (%)
				</			

~~25~~
46

Composite of all-cause mortality, nonfatal MI at 30 days [†]	59/1070 (5.6)	1.02 (0.71, 1.47)	0.914	79/1228 (6.4)	1.14 (0.83, 1.58)	0.419	70/1230 (5.6)
All-cause mortality at 30days [†]	10/1070 (1.0)	3.35 (0.92, 12.19)	0.066	3/1228 (0.2)	0.61 (0.15, 2.54)	0.495	5/1230 (0.4)
Non-fatal MI at 30 days [†]	50/1070 (4.7)	0.91 (0.62, 1.34)	0.636	76/1228 (6.1)	1.18 (0.85, 1.65)	0.322	65/1230 (5.2)
UTVR at 30 days [‡]	8/1070 (0.8)	1.35 (0.47, 3.88)	0.582	14/1228 (1.1)	1.77 (0.74, 4.21)	0.199	8/1230 (0.7)
Within target anticoagulation range during the procedure [§]	771/978 (78.8)		<0.001	1045/1139 (91.7)		<0.001	223/1134 (19.7)

CABG, coronary artery bypass graft; MI, myocardial infarction, UFH, unfractionated heparin; UTVR, urgent target vessel revascularization.

[‡]P values are for the comparison of enoxaparin groups with the UFH group.

[†]Observed frequencies; 95% confidence interval for adjusted differences between groups for the composite event rate of non-CABG major bleeding up to 48 hours, all-cause mortality, non-fatal MI, or UTVR at 30 days: enoxaparin 0.5 mg/kg and UFH, (-3.2 to 1.5%), enoxaparin 0.75 mg/kg and UFH, (-2.7 to 1.6%); noninferiority margin of 3.3%.

[†]Reported as hazard rates

[§]Anti-Xa levels of 0.5 to 1.8 IU/mL for enoxaparin, ACTs of 200 to 300 seconds with GP IIb/IIIa inhibitors or 300 to 350 seconds without GP IIb/IIIa inhibitors for UFH

29
98

23
29

[088] While the administration of enoxaparin sodium has been described in connection with certain embodiments, it is not intended to limit the invention to the particular forms set forth, but on the contrary, it is intended to cover such alternatives, modifications and equivalents as may be included within the spirit and scope of the invention as defined by the following claims.

31
50

What is claimed is:

1. Use of enoxaparin for the manufacture of a medicine for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention.
2. Use of claim 1, wherein sheath removal occurs immediately after the percutaneous coronary intervention.
3. Use of claim 1, wherein sheath removal occurs 4 to 6 hours after the percutaneous coronary intervention.
4. Use of claim 1, further comprising administering a second bolus of enoxaparin during the percutaneous coronary intervention.
5. Use of claim 4, wherein the amount of enoxaparin in the second bolus is less than the amount of enoxaparin initially administered and preferably about half of the amount of enoxaparin initially administered.
6. Use of claim 1, wherein enoxaparin is administered in an amount such that the patient achieves an anti-Xa level of 0.5 to 1.8 IU/mL more preferably of 0.5 to 1.2 IU/mL.

32
51

7. Use of claim 1, wherein enoxaparin is administered in an amount sufficient to reduce the primary end-point of any bleeding as compared with an ACT-adjusted UFH regimen.
8. Use of claim 1, wherein enoxaparin is administered at a dosage of 0.5 mg/kg.
9. Use of claim 1, wherein enoxaparin is administered at a dosage of 0.75 mg/kg.
10. Use of claim 1, wherein the patient exhibits a significant reduction in major bleeding as compared with a subject who had been administered UFH prior to undergoing percutaneous coronary intervention preferably the significant reduction in major bleeding is at least 25% and more preferably of at least 40% to 55%.
11. Use of claim 1, further comprising administering at least one additional therapeutic agent.
12. Use of claim 11, wherein the at least one additional therapeutic agent is chosen from aspirin, thienopyridines, clopidogrel and GP IIb/IIIa inhibitors.
13. Use of claim 12, wherein enoxaparin is administered in about the same amount as when the GP IIb/IIIa inhibitor is not administered.



14. Use of claim 1, further comprising implanting into a blood vessel of the patient a drug-eluting stent.

15. Use of claim 1, wherein the patient achieves target anticoagulation level at a rate significantly increased as compared to the rate for a subject receiving UFH.

16. Use of claim 15, wherein the patient achieves target anticoagulation level at a rate at least 2-fold faster than the rate for a subject receiving UFH and preferably at a rate at least 3-fold to 4-fold faster than the rate for a subject receiving UFH.

17. Use of enoxaparin for treating or preventing thrombosis in a human patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention.

18. Use of claim 17, wherein sheath removal occurs immediately after the percutaneous coronary intervention preferably 4 to 6 hours after the percutaneous coronary intervention.

19. Use of claim 17, further comprising administering a second bolus of enoxaparin during the percutaneous coronary intervention.

34
53

20. Use of claim 19, wherein the amount of enoxaparin in the second bolus is less than the amount of enoxaparin initially administered and preferably is about half of the amount of enoxaparin initially administered.

21. Use of claim 17, wherein enoxaparin is administered in an amount such that the patient achieves an anti-Xa level of 0.5 to 1.8 IU/mL preferably 0.5 to 1.2 IU/mL.

21. Use of claim 17, wherein enoxaparin is administered in an amount sufficient to reduce the primary end-point of any bleeding as compared with an ACT-adjusted UFH regimen.

22. Use of claim 17, wherein enoxaparin is administered at a dosage of 0.5 mg/kg preferably of 0.75 mg/kg.

23. Use of claim 17, wherein the patient exhibits a significant reduction in major bleeding as compared with a subject who had been administered UFH prior to undergoing percutaneous coronary intervention preferably the significant reduction in major bleeding is at least 25% to 55%.

24. Use of claim 17, further comprising administering at least one additional therapeutic agent.

25. Use of claim 24, wherein the at least one additional therapeutic agent is chosen from aspirin, thienopyridines, clopidogrel and GP IIb/IIIa inhibitors.

35
54

26. Use of claim 25, wherein enoxaparin is administered in about the same amount as when the GP IIb/IIIa inhibitor is not administered.

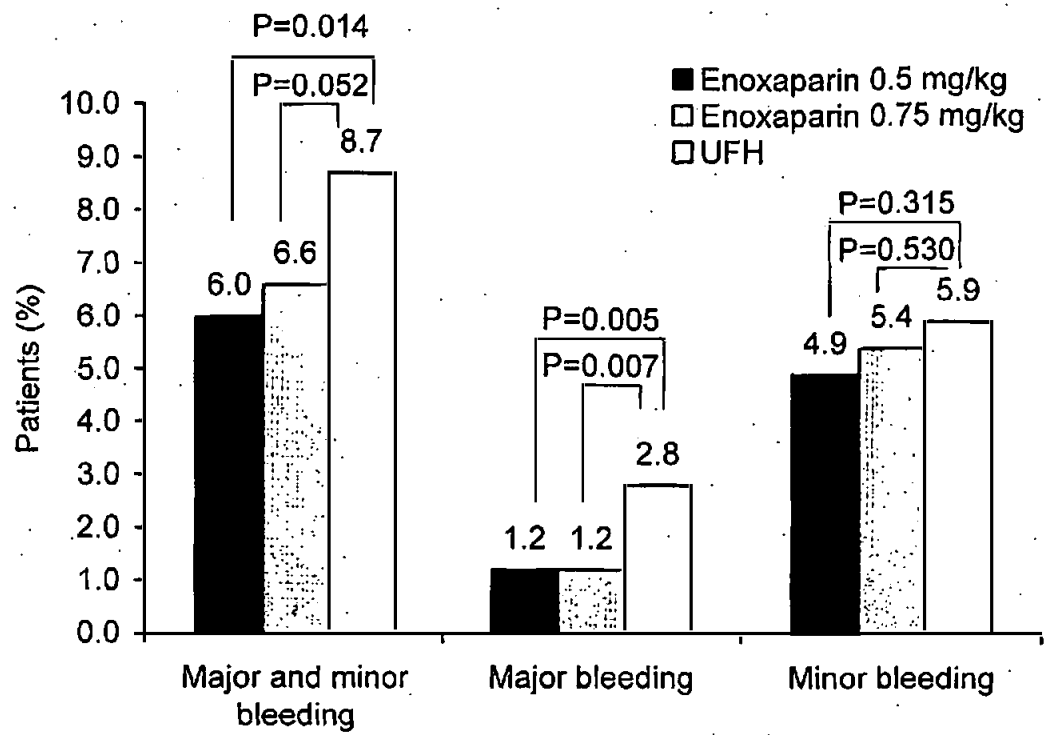
27. Use of claim 17, further comprising implanting into a blood vessel of the patient a drug-eluting stent.

28. Use of claim 17, wherein the patient achieves target anticoagulation level at a rate significantly increased as compared to the rate for a subject receiving UFH preferably at a rate at least 2-fold to 4-fold faster than the rate for a subject receiving UFH.

ABSTRACT

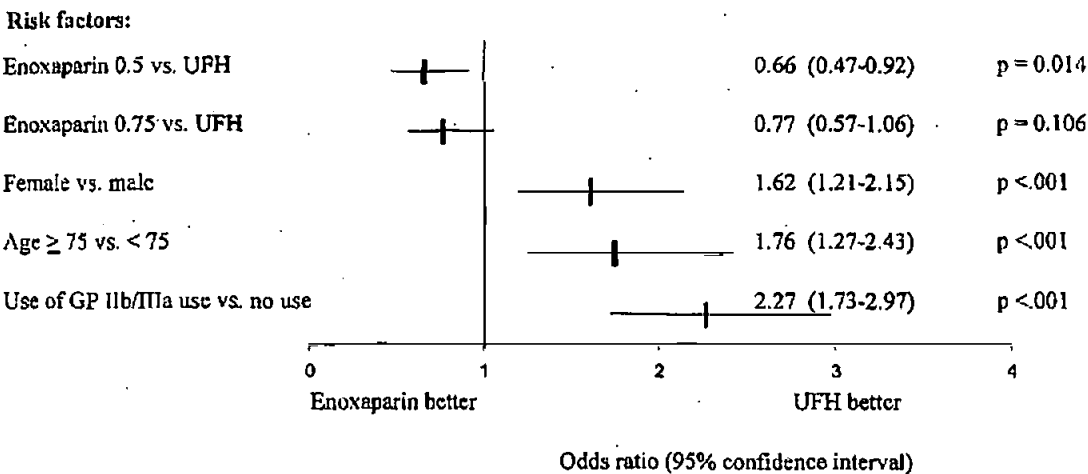
Methods for performing percutaneous coronary intervention in a patient in need thereof comprising administering intravenously a bolus comprising an effective amount of enoxaparin sodium to the patient after sheath insertion and prior to the percutaneous coronary intervention are described. Also described are methods for preventing or treating thrombosis, such as thrombotic episodes, in a human percutaneous coronary intervention patient by treating that patient with enoxaparin.

Figure 1.



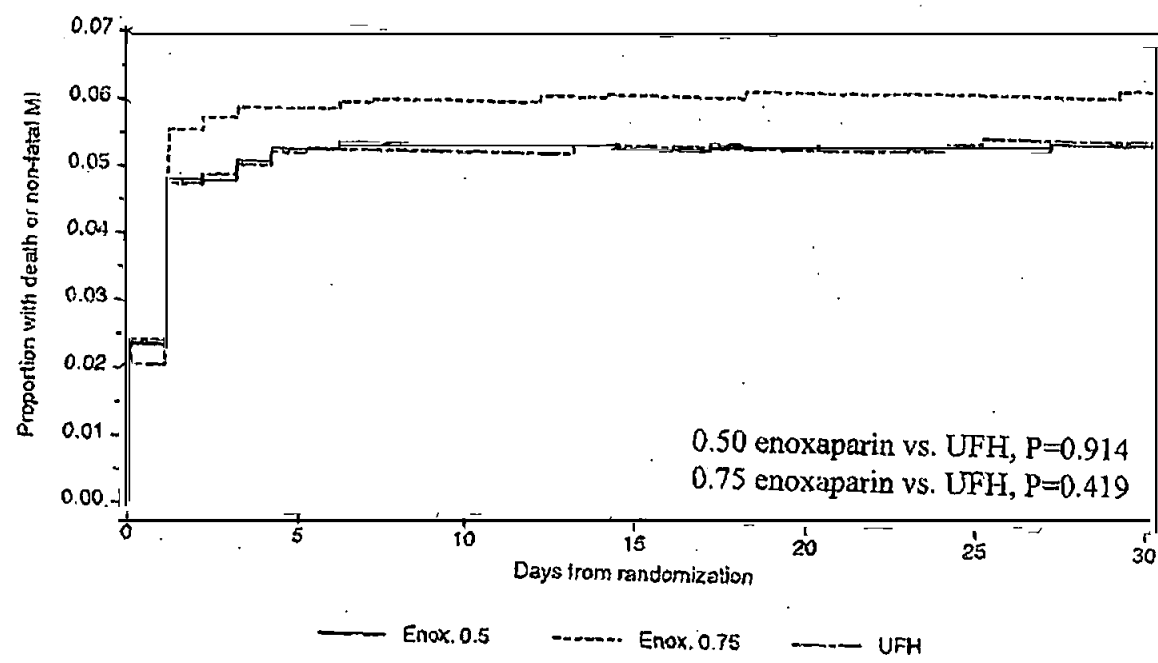
38
57

Figure 2.



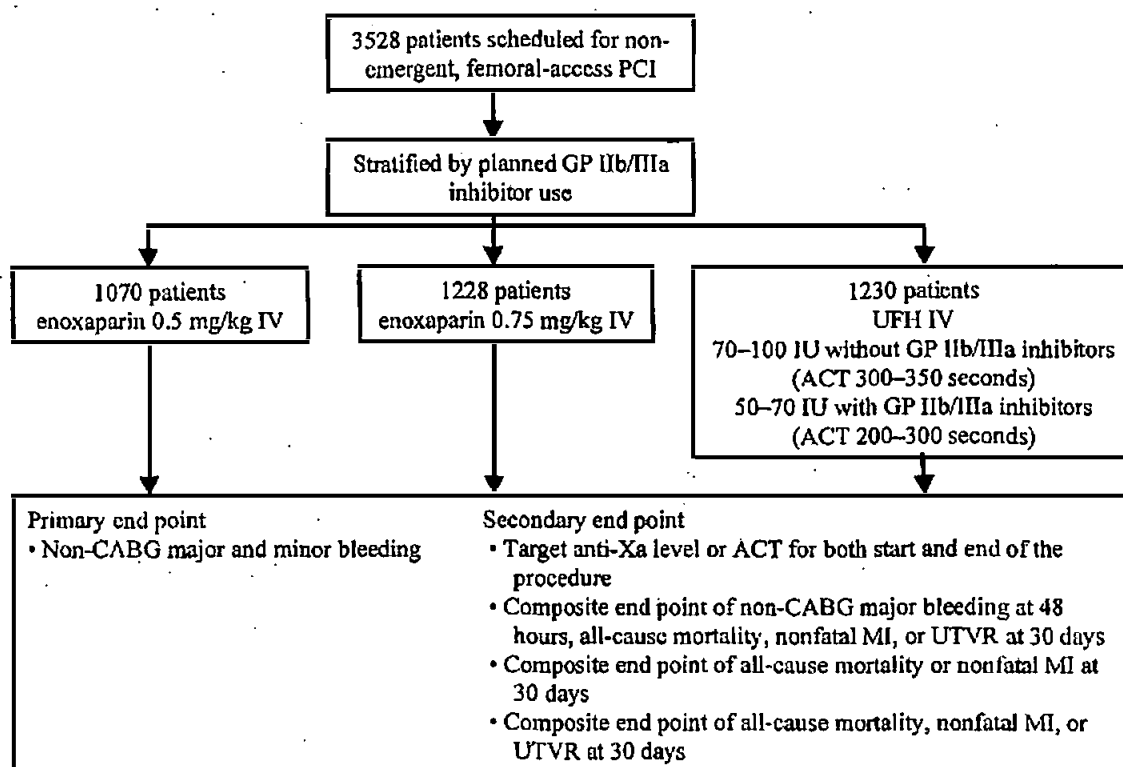
39
58

Figure 3.



59

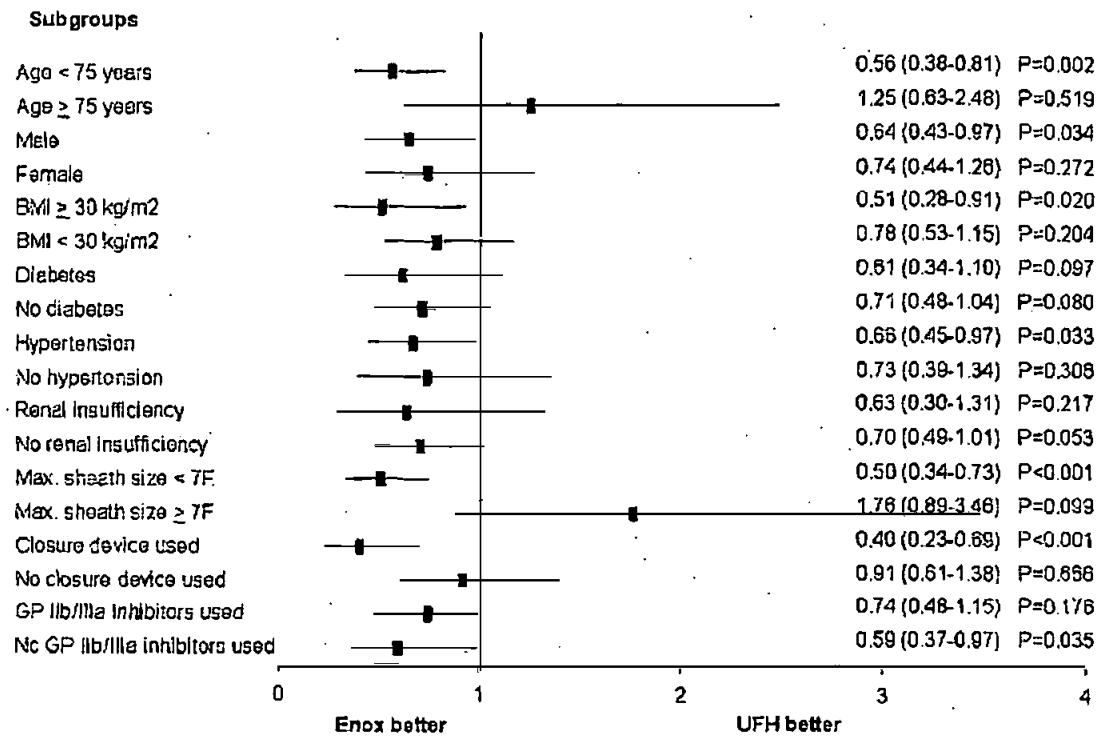
Figure 4



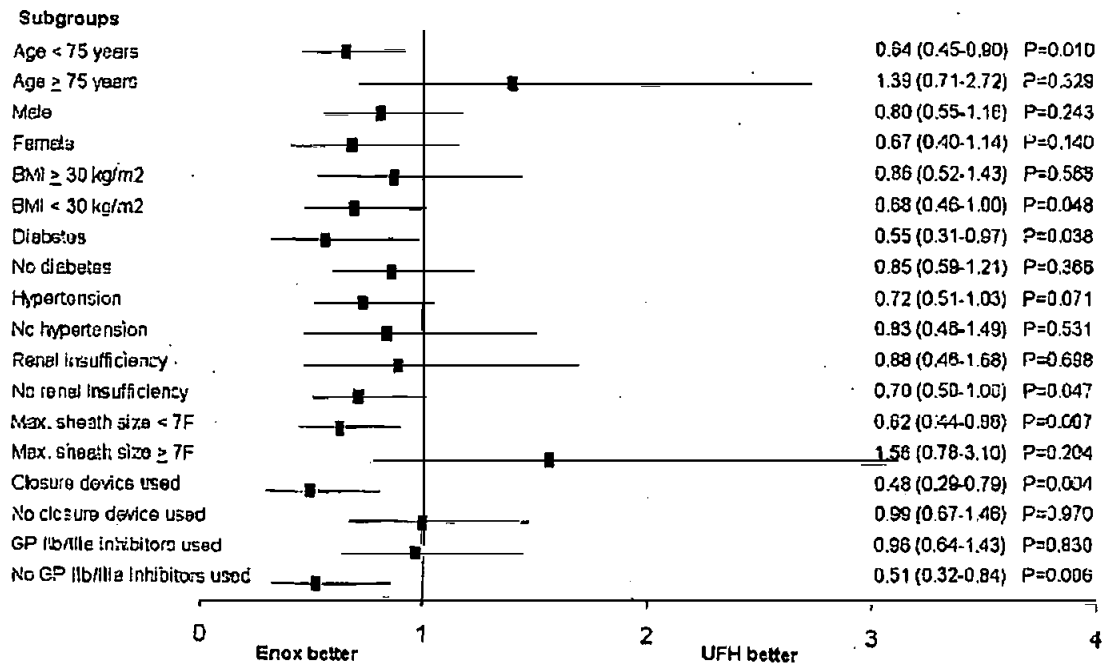
4160

Figure 5

A



B



42
61

MÉTODOS PARA REALIZAR UNA INTERVENCIÓN CORONARIA

PERCUTÁNEA

Esta solicitud reivindica prioridad en virtud de la sección 119(e) del título 35 de U.S.C. de la solicitud provisional nº 60/713.329, presentada el 2 de septiembre, 2005, cuyo contenido entero se incorpora en esta memoria por referencia.

Esta invención se refiere a métodos para realizar una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina sódica (a veces denominada en esta memoria "enoxaparina") después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea ("ICP"). La invención también se refiere a métodos para prevenir o tratar la trombosis, tal como episodios trombóticos, en un paciente humano de una intervención coronaria percutánea por tratamiento de dicho paciente con enoxaparina.

La enoxaparina sódica está disponible en Sanofi-aventis con la marca registrada Lovenox® (Clexane® en algunos otros países). Los regímenes de dosificación conocidos de enoxaparina sódica incluyen los que se muestran a continuación:

Régimen de dosificación		
Indicación	Régimen estándar	Insuficiencia renal grave
Profilaxis en cirugía abdominal	40 mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
Profilaxis en la cirugía de sustitución de rodilla	30 mg SC cada 12 horas	30 mg SC una vez al día
Profilaxis en la cirugía de sustitución de cadera	30 mg SC cada 12 horas o 40 mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
Profilaxis en los pacientes de medicina general	40 mg SC una vez al día	30 mg SC una vez al día
Tratamiento hospitalario de TVP con o sin embolia pulmonar	1 mg/kg SC cada 12 horas (con warfarina)	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento en pacientes ambulatorios de la TVP aguda sin embolia pulmonar	1,5 mg/kg SC una vez al día (con warfarina)	1 mg/kg SC una vez al día
Profilaxis de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q	1 mg/kg SC cada 12 horas (con aspirina)	1 mg/kg SC una vez al día

Ancianos: Para tratamiento del IM en pacientes ancianos >=75 años de edad, se inicia la administración con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas.

En la presente memoria se proporcionan métodos para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite. Los usos comprenden

administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea.

También se proporcionan métodos para prevenir la trombosis en un paciente humano que lo necesite. Los usos comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea.

También se proporcionan métodos para tratar la trombosis en un paciente humano que lo necesite. Los usos comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea.

La **Figura 1** muestra la hemorragia grave y menor no relacionada con CABG a las 48 horas en el estudio STEEPLE. Los valores P son la comparación de los grupos de enoxaparina con el grupo de HNF (heparina no fraccionada). Intervalo de confianza de 95% para las diferencias ajustadas entre los grupos para hemorragia grave y menor no CABG a las 48 horas: enoxaparina 0,5 mg/kg y HNF, (-4,8 a -0,5%), enoxaparina 0,75 mg/kg y HNF, (-4,1% a 0,0%); margen de no inferioridad de 2,6%.

La **Figura 2** muestra la razón de posibilidades y el intervalo de confianza de 95% de factores de riesgo para la hemorragia grave y menor no relacionada con CABG a las 48 horas en el estudio STEEPLE (análisis multivariante).

La **Figura 3** muestra la curva de Kaplan Meier para la mortalidad por todas las causas e infarto de miocardio no mortal a los 30 días en el estudio STEEPLE.

La **Figura 4** muestra el diseño del estudio STEEPLE. TCA, tiempo de coagulación activado; CABG, injerto de derivación de arteria coronaria; GP, glicoproteína; IV, intravenoso; IM, infarto de miocardio; ICP, intervención coronaria percutánea; RUVT, revascularización urgente del vaso tratado.

La **Figura 5** muestra un análisis de subgrupo para el estudio STEEPLE de la hemorragia grave o menor no relacionada con CABG a las 48 horas, comparación de la enoxaparina de 0,5 mg/kg (A) y 0,75 mg/kg (B) con HNF.

Como se usa en esta memoria, "enoxaparina sódica" se refiere a la heparina de bajo peso molecular (HBPM) aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), o cualquier otra agencia reguladora fuera de Estados Unidos, como Lovenox® (enoxaparina sódica inyectable), Clexane® o Klexane®, y cualquier HBPM aprobada por la FDA, o cualquier otra agencia reguladora fuera de Estados Unidos, de conformidad con una solicitud que cita a Lovenox® (enoxaparina sódica inyectable), Clexane® o Klexane® como el fármaco incluido. La enoxaparina sódica está disponible de Sanofi-aventis y se vende en los Estados Unidos en la forma de enoxaparina sódica inyectable, con la marca comercial Lovenox® (Clexane® en algunos otros países). En general, la enoxaparina sódica se obtiene por la degradación alcalina del éster bencílico de la heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza, por ejemplo, por un grupo de ácido 2-O-sulfo-4-enopiranosurónico en el extremo no reductor y una 2-N,6-O-disulfo-D-

glucosamina en el extremo reductor de la cadena. El peso molecular medio es aproximadamente 4500 daltons. La distribución del peso molecular es:

	<2000 daltons	≤ 20 %
	2000 a 8000 daltons	≥ 68 %
5	>8000 daltons	≤ 18 %

La enoxaparina sódica inyectable es una solución acuosa estéril que contiene enoxaparina sódica. La enoxaparina sódica inyectable está disponible de Sanofi-aventis en jeringas precargadas de 100 mg/ml (jeringas precargadas de 30 mg/0,3 ml, jeringas precargadas de 40 mg/0,4 ml, jeringas precargadas de 60 mg/0,6 ml, jeringas precargadas de 80 mg/0,8 ml, y jeringas precargadas de 100 mg/1,0 ml), jeringas precargadas graduadas, viales multi-dosis (viales multi-dosis de 300 mg/3,0 ml), y ampollas (30 mg/0,3 ml). La enoxaparina sódica inyectable de 100 mg/ml de concentración contiene 10 mg de enoxaparina sódica (actividad aproximada anti-Factor Xa de 1000 UI [con respecto al primer patrón de referencia internacional de heparina de bajo peso molecular de la OMS]) por 0,1 ml de agua para inyección. La enoxaparina sódica inyectable está disponible también en Sanofi-aventis en jeringas precargadas graduadas de 150 mg/ml (jeringas precargadas de 90 mg/0,6 ml, jeringas precargadas de 120 mg/0,8 ml, y jeringas precargadas de 150 mg/1,0 ml). La enoxaparina sódica inyectable de 150 mg/ml de concentración contiene 15 mg de enoxaparina sódica (actividad aproximada anti-Factor Xa de 1500 UI [con respecto al primer patrón de referencia internacional de heparina de bajo peso molecular de la OMS]) por 0,1 ml de agua para inyección.

Las jeringas precargadas y las jeringas precargadas graduadas de enoxaparina sódica inyectable no llevan conservantes y están dirigidas a usar solo como una inyección de dosis única. Hay también viales de dosis múltiples y estos contienen 15 mg/1,0 ml de alcohol bencílico como conservante. El pH de la inyección es de 5,5 a 7,5. La enoxaparina sódica inyectable se puede administrar también en una línea arterial para una indicación de hemodiálisis.

Como se usa en esta memoria, la referencia a la administración de enoxaparina sódica una vez al día significa, por ejemplo, la administración cada veinticuatro horas, cuatro horas más o menos.

Los términos "prevenir" "que previene" y "prevención" se refieren a la administración de la terapia a un individuo que puede manifestar finalmente al menos un síntoma de una enfermedad o afección (por ejemplo, trombosis) pero que no lo hace todavía, para reducir la posibilidad de que el individuo desarrolle el síntoma de una enfermedad o trastorno durante un periodo de tiempo dado. Dicha reducción se puede reflejar, por ejemplo, en la aparición retardada de al menos un síntoma de una enfermedad o afección en el paciente.

Como se usa en esta memoria, los términos "tratar," "que trata" o "tratamiento" se refieren a la administración de la terapia a un individuo que ya manifiesta al menos un síntoma de una enfermedad o afección (por ejemplo, trombosis), o que ha manifestado

previamente al menos un síntoma de una enfermedad o afección.

5 "Peso corporal" se refiere al peso de un paciente que se determina pesándole realmente o por estimación antes de la administración de la enoxaparina sódica. En el caso de que el peso corporal de un paciente se estime antes de la administración de la primera dosis de enoxaparina sódica, se puede determinar posteriormente el peso corporal del paciente pesándolo realmente antes de cualquier dosis posterior de enoxaparina, y de acuerdo con ello ajustar la cantidad de enoxaparina de la siguiente dosis a administrar al paciente.

"Kg" se refiere al peso corporal del paciente en kilogramos.

10 "Intervención coronaria percutánea" (ICP) abarca una variedad de procedimientos usados para tratar pacientes con arterias del corazón enfermas, por ejemplo, dolor en el pecho causado por el depósito de grasas, colesterol y otras sustancias de la sangre (denominadas placa) que pueden reducir el flujo sanguíneo casi a un goteo, o ataque cardíaco causado por un coágulo de sangre grande que bloquea completamente la arteria.
15 Normalmente, la ICP se lleva a cabo introduciendo un tubo (catéter) delgado con balón en el extremo desde una arteria en la ingle al problema en una arteria del corazón (esto se denomina angioplastia coronaria transluminal percutánea, también conocida como ACTP, dilatación de la arteria coronaria con balón o angioplastia con balón). Después, el balón se hincha comprimiendo la placa y dilatando (ensanchando) la arteria coronaria estrechada
20 de modo que la sangre pueda fluir más fácilmente. A esto a menudo le acompaña la inserción de una prótesis endovascular metálica expandible. Las prótesis endovasculares son tubos de malla metálica para mantener abiertas las arterias después de la ACTP.

Una "vaina" es un tubo u otro dispositivo que se inserta en una arteria y se usa para guiar un catéter al sitio.

25 Se proporciona un método para llevar a cabo la intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea. También se proporciona un método para prevenir o tratar la trombosis, tales como episodios trombóticos, en una intervención
30 coronaria percutánea en un paciente humano por tratamiento de dicho paciente con enoxaparina.

En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea.

35 En algunas realizaciones, la retirada de la vaina tiene lugar inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea. En algunas realizaciones, la retirada de la vaina tiene lugar 4 a 6 horas después de la intervención coronaria percutánea.

En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra en una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1,8 UI/ml.

40 En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra en una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1,2 UI/ml.

465

- 5 -

En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra en una cantidad suficiente para reducir el criterio principal de valoración de cualquier hemorragia comparado con un régimen de HNF ajustado por el TCA.

En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra con una dosificación de 0,5 mg/kg. En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra con una dosificación de 0,75 mg/kg.

La administración de enoxaparina sódica se hace, por ejemplo, por inyección intravenosa directamente con una jeringuilla, y además, por ejemplo, por inyección en una línea i.v. preestablecida. Una dosis de bolo de enoxaparina se puede administrar, por ejemplo, en aproximadamente 10 segundos o menos, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 segundos, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 segundos, o de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 minuto, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 minutos, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 minutos.

En algunas realizaciones, el paciente presenta una reducción significativa de la hemorragia grave comparado con un sujeto al que se ha administrado HNF antes de someterse a la intervención coronaria percutánea. En algunas realizaciones, la reducción significativa de la hemorragia grave es al menos 25%. En algunas realizaciones, la reducción significativa de la hemorragia grave es al menos 40%. En algunas realizaciones, la reducción significativa de la hemorragia grave es al menos 55%.

En algunas realizaciones, el paciente alcanza el nivel de anticoagulación objetivo a una velocidad significativamente mayor comparado con la velocidad para un sujeto que recibe HNF. En algunas realizaciones, el paciente alcanza el nivel de anticoagulación objetivo a una velocidad al menos 2 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF. En algunas realizaciones, el paciente alcanza el nivel de anticoagulación objetivo a una velocidad al menos 3 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF. En algunas realizaciones, el paciente alcanza el nivel de anticoagulación objetivo a una velocidad al menos 4 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF.

En algunas realizaciones, se administra al paciente un segundo bolo de enoxaparina durante la intervención coronaria percutánea. En algunas realizaciones, la cantidad de enoxaparina en el segundo bolo es menor que la cantidad de enoxaparina administrada inicialmente. En algunas realizaciones, la cantidad de enoxaparina en el segundo bolo es aproximadamente la mitad de la cantidad de enoxaparina administrada inicialmente.

En algunas realizaciones, se administra al paciente al menos un agente terapéutico adicional. Dicha "co-terapia" (o "terapia de combinación") puede incluir los siguientes ejemplos:

administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que

9766

proporciona los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos; y/o

co-administración de los componentes mencionados de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, en una única inyección con una relación fija de estos agentes activos o en inyecciones múltiples, separadas para cada agente, etc.).

5 Por lo tanto, los métodos descritos en esta memoria no están limitados en cuanto a la secuencia de administración; la enoxaparina sódica se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración del otro agente. Además, se puede administrar la enoxaparina sódica sola o combinada con otros tratamientos, por ejemplo, prótesis endovascular liberadora de fármacos.

10 En algunas realizaciones, dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige de la aspirina y tienopiridinas. En algunas realizaciones, dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige de clopidogrel e inhibidores de GP IIb/IIIa. En algunas realizaciones, dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige de inhibidores de GP IIb/IIIa. Los inhibidores de GP IIb/IIIa incluyen abciximab (comercializado como
15 ReoPro®), tirofiban (comercializado como Aggrastat®) y eptifibatida (comercializado como Integrelin®).

En algunas realizaciones, la enoxaparina se administra aproximadamente en la misma cantidad que cuando no se administra el inhibidor de GP IIb/IIIa.

Por lo tanto, se proporcionan métodos de terapia de combinación para el
20 tratamiento de un paciente humano de ICP, que comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes del procedimiento; y al menos un agente terapéutico adicional.

También se proporcionan métodos para prevenir o tratar la trombosis en un
25 paciente humano de ICP, que comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes del procedimiento; y al menos un agente terapéutico adicional.

También se proporcionan métodos para llevar a cabo una intervención coronaria
30 percutánea en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes del procedimiento; e implantar en un vaso sanguíneo del paciente una prótesis endovascular liberadora de fármaco.

35 En algunas realizaciones, la prevención de la trombosis comprende la prevención de episodios trombóticos. En algunas realizaciones, el tratamiento de la trombosis comprende el tratamiento de episodios trombóticos.

Cuando se proporcionan regímenes de dosificación de enoxaparina sódica, el régimen de dosificación para la administración de enoxaparina sódica se basa en la
40 indicación particular. Para cada indicación, en esta memoria se proporcionan métodos

que incluyen métodos para prevenir y/o tratar episodios trombóticos en un paciente humano de ICP.

Resultará fácilmente obvio para los expertos en las técnicas relevantes que otras modificaciones y adaptaciones apropiadas de los usos y aplicaciones descritos en esta memoria, son adecuadas y se pueden llevar a cabo sin separarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma. Una vez descrita la presente invención en detalle, se entenderá la misma más claramente por referencia a los siguientes ejemplos de la invención que se incluyen aquí solamente con fines de ilustración y que no pretenden limitar la invención.

10 Ejemplo 1: Tratamiento del paciente

Se identifica un paciente como un candidato para la ICP. Después de insertar la vaina pero antes de la ICP, se administra al paciente una dosificación de 0,5 mg de enoxaparina sódica por kg de peso corporal del paciente por bolo intravenoso a lo largo de un periodo de aproximadamente 20 segundos. Se analiza centralmente el nivel de anti-Xa experimentado por los pacientes y se determina que el paciente ha alcanzado un nivel de anti-Xa de 1 UI/ml.

15 Ejemplo 2: Tratamiento del paciente

Se identifica un paciente como un candidato para la ICP. Después de insertar la vaina pero antes de la ICP, se administra al paciente una dosificación de 0,75 mg de enoxaparina sódica por kg de peso corporal del paciente por bolo intravenoso a lo largo de un periodo de aproximadamente 20 segundos. Se analiza centralmente el nivel de anti-Xa experimentado por los pacientes y se determina que el paciente ha alcanzado un nivel de anti-Xa de 1 UI/ml.

20 Ejemplo 3: El estudio STEEPLE

Las directrices del Colegio americano de cardiología/Asociación cardiaca americana (ACC/AHA) y la Sociedad europea de cardiología (ESC) recomiendan el uso de la heparina no fraccionada (HNF) intravenosa ajustada por medio del tiempo de coagulación activada (TCA) durante la ICP. Sin embargo, se tiene interés en mejorar los regímenes de anticoagulación durante la ICP, en especial dadas las limitaciones de la HNF tales como su efecto impredecible en la coagulación, la necesidad del seguimiento repetido de la coagulación, la estrecha ventana terapéutica, la inducción de la activación de plaquetas, y el riesgo de trombocitopenia.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), tales como la enoxaparina, se usan como anticoagulantes con más frecuencia durante la ICP en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y también durante procedimientos electivos. Tienen una respuesta a la dosis de anticoagulantes más estable y predecible, obviando la necesidad del seguimiento de la coagulación; una semi-vida más larga; y una actividad anti-factor Xa:IIa mayor, lo que da como resultado menor generación de trombina y activación. Las HBPM están asociadas con la activación de plaquetas reducida, liberación del factor de Willebrand, e inflamación.

Los ensayos pequeños y/o no comparativos han mostrado la viabilidad de un solo bolo intravenoso de enoxaparina de 1 mg/kg, 0,75 mg/kg, y 0,5 mg/kg en pacientes que se someten a ICP con o sin administración de inhibidores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa. Sin embargo, estos estudios no controlados no permiten llegar a conclusiones definitivas en comparación con la anticoagulación estándar con HNF, y sigue sin quedar establecida la dosis óptima de bolo intravenoso durante la ICP. Un meta-análisis de los datos de estudios aleatorizados que comparan el uso de HBPM intravenosa y HNF intravenosa en pacientes que se someten a ICP no encontró diferencias en la incidencia de sucesos isquémicos y encontró una tendencia no significativa hacia una reducción en la hemorragia grave con la HBPM.

Métodos

Pacientes

El estudio STEEPLE es un ensayo de grupos paralelos, abierto, aleatorizado, prospectivo que evalúa la seguridad y la eficacia de la enoxaparina de 0,5 mg/kg y 0,75 mg/kg por vía intravenosa frente a un régimen de HNF intravenosa ajustada por medio del TCA en pacientes que se someten a ICP no urgente. Entre enero de 2004 y diciembre de 2004, se distribuyeron aleatoriamente 3528 pacientes a lo largo de 124 sitios en 9 países en Australasia, Europa y América del Norte.

Los pacientes se podían elegir para entrar en el estudio si estaban programados para someterse a una ICP no urgente de un vaso o de múltiples vasos con una aproximación femoral y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, incluyendo trombolisis reciente, procedimiento planeado por etapas, mayor riesgo de hemorragia, tratamiento con un antitrombótico parenteral antes del procedimiento, o una hipersensibilidad conocida a los fármacos del estudio. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Tokio, 2004) y de acuerdo con la normativa local. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado y la aprobación para el estudio se obtuvo de las juntas institucionales de revisión en cada sitio.

Protocolo del estudio

Los pacientes elegibles se distribuyeron aleatoriamente para recibir un bolo intravenoso de HNF ajustada por el TCA de acuerdo con la normativa actual o enoxaparina de 0,5 mg/kg o de 0,75 mg/kg por vía intravenosa sin seguimiento de la coagulación. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en una relación 1:1:1 y se clasificaron de acuerdo con el uso planeado de inhibidor de GP IIb/IIIa. Todos los pacientes recibieron aspirina (75 a 500 mg/día) y tienopiridinas de acuerdo con la práctica local. El uso de todos los medicamentos simultáneos era concordante con los estándares locales de cuidados.

Los pacientes distribuidos aleatoriamente en cualquiera de los grupos de enoxaparina recibieron un solo bolo intravenoso de enoxaparina después de la inserción de la vaina e inmediatamente antes del procedimiento. Se usó dosificación distribuida aleatoriamente independientemente de si el investigador había elegido empezar el

80
69

tratamiento concomitante con inhibidor de GP IIb/IIIa. A los pacientes distribuidos aleatoriamente en el grupo de HNF que no recibían tratamiento simultáneo con inhibidor de GP IIb/IIIa, se les dio un bolo inicial de HNF de 70 a 100 UI/kg, basado en la práctica estándar del operario, para alcanzar un TCA objetivo de 300 a 350 segundos. Igualmente, a los pacientes que recibieron tratamiento simultáneo con inhibidor de GP IIb/IIIa, se les dio un bolo intravenoso inicial de 50 a 70 UI/kg, para alcanzar un TCA objetivo de 200 a 300 segundos. Se dieron bolos adicionales de HNF antes de empezar la ICP sólo a los pacientes que no alcanzaron el límite inferior del TCA objetivo. Se volvió a administrar HNF durante el procedimiento cuando las mediciones del TCA disminuyeron por debajo del intervalo recomendado. En todos los centros, el TCA se midió con un dispositivo Hemochron normalizado. Cuando los procedimientos se alargaban más de 2 horas en pacientes asignados a la enoxaparina, se recomendó un bolo adicional (la mitad de la dosis original). Se permitieron los dispositivos de cierre según la práctica local. Se autorizó la retirada de la vaina con el TCA entre 150 y 180 segundos en el grupo de HNF, de 4 a 6 horas después del final de la ICP en el grupo de enoxaparina de 0,75 mg/kg, e inmediatamente después del final de la ICP en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg. Es importante que no fue necesario el seguimiento o la verificación de la anticoagulación antes de retirar la vaina en los pacientes que recibían enoxaparina.

Criterios de valoración

El criterio principal de valoración del ensayo era la incidencia de hemorragia grave y menor no relacionada con el injerto de derivación de arteria coronaria (no-CABG) 48 horas después de la ICP. La hemorragia grave se definió como un suceso hemorrágico con resultado de muerte; que era retroperitoneal, intracraneal o intraocular; que tenía como resultado el compromiso hemodinámico que requería tratamiento específico; requería intervención (quirúrgica o endoscópica) o descompresión de un espacio cerrado para parar o controlar el suceso; era clínicamente significativo con transfusión de al menos 1 unidad de glóbulos rojos empaquetados o sangre entera; o era clínicamente significativo con una disminución de hemoglobina ≥ 3 g/dl (o una disminución de hematocritos $\geq 10\%$). La hemorragia menor se definió como todos los sucesos hemorrágicos que no cumplían los criterios de la hemorragia grave, pero con al menos una de las siguientes características: hematuria macroscópica no asociada con traumatismo; epistaxis que era prolongada o que requería intervención; hemorragia gastrointestinal; hemoptisis; hemorragia subconjuntiva; hematoma > 5 cm o que conduce a la hospitalización prolongada o nueva hospitalización; que es clínicamente significativa con una disminución de hemoglobina ≥ 2 a < 3 g/dl; cualquier disminución de hemoglobina ≥ 3 g/dl con cualquier transfusión de al menos 1 unidad de glóbulos rojos empaquetados o sangre entera; o sulfato de protamina administrado para la hemorragia no controlada.

El principal criterio secundario de valoración de eficacia era alcanzar la anticoagulación terapéutica al principio y al final del procedimiento. Se comparó la proporción de pacientes de enoxaparina que alcanzan los niveles anti-Xa objetivo

570

(analizados centralmente) de 0,5 a 1,8 UI/ml con la proporción de pacientes de HNF que alcanzaban el TCA objetivo (200 a 300 segundos con inhibidores de GP IIb/IIIa o 300 a 350 segundos sin ellos), tanto al principio como al final del procedimiento. Otras mediciones de las consecuencias secundarias eran:

5 1. El criterio de valoración combinado de hemorragia grave no relacionada con CABG hasta 48 horas después de la ICP índice, mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal (definido como onda Q nueva significativa en ≥ 2 derivaciones); elevación de la creatina quinasa total o fracción MB ≥ 2 veces el límite superior de la revascularización urgente o normal del vaso tratado a los 30 días.

10 2. Los criterios de valoración combinados de mortalidad por todas las causas o infartos de miocardio no mortales, y mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortales o revascularización urgente del vaso tratado, cualquiera que ocurra primero.

Todos los sucesos los adjudicó un comité independiente ciego de sucesos clínicos.

Análisis Estadístico

15 Se calculó inicialmente un tamaño de muestra de 2700 pacientes basado en una incidencia de todas las hemorragias de hasta 48 horas de 7,0% para el grupo de HNF y una incidencia correspondiente de hasta 3,7% en el grupo de enoxaparina (reducción de riesgo de 47%); el uso de una tasa de error de tipo I bilateral de 2,5% para cada comparación del grupo de enoxaparina frente al de HNF, dando un nivel alfa global de 5%;
20 el uso de ensayos de chi cuadrado no corregidos; una potencia de 80%; y la suposición de que aproximadamente 2% de los pacientes no se pueden tratar. En una evaluación intermedia planeada, se volvió a evaluar el tamaño de la muestra y debido a que la tasa total (3,5%) de hemorragia era menor que el 4,8% previsto, se ajustó a un número final de
25 pacientes de 3690. Se llevaron a cabo análisis en la población con intención de tratar, y se ajustaron para el tiempo de aleatorización. Para los análisis de hemorragia, anti-Xa objetivo y TCA, también se hicieron ajustes para el uso de inhibidores de GP IIb/IIIa. Los resultados para la población por protocolo eran similares a la población con intención de tratar. Los análisis se llevaron a cabo usando el software SAS statistical versión 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC, EE.UU.). Se comparó la incidencia del criterio principal de
30 valoración entre los grupos de enoxaparina y de HNF usando análisis de regresión logística. Si no se observaba superioridad de la enoxaparina frente a la HNF, se ensayaba la no inferioridad de la enoxaparina frente a la HNF usando un intervalo de confianza ajustado, bilateral, de las diferencias en las tasas de sucesos planeadas; el margen de no inferioridad se fijó en 30% de las tasas de hemorragia observadas en el grupo de HNF.

35 El criterio de valoración de anti-Xa objetivo o TCA se analizó usando un modelo de regresión logística. El objetivo del criterio de valoración cuádruple combinado era mostrar la no inferioridad de las dosis de enoxaparina, usando un intervalo de confianza bilateral de la diferencia de las tasas de sucesos; el margen de no inferioridad se fijó en 39% de las tasas observadas en el grupo de HNF. El análisis del tiempo transcurrido hasta un suceso
40 para los otros criterios secundarios de valoración hasta el día 30 se llevó a cabo usando

modelos de Cox de riesgo proporcional. Para los análisis primarios y secundarios, se comparó cada dosis de enoxaparina con la de HNF. Se aplicó el ajuste de Simes para la multiplicidad para asegurar un error global de tipo 1 de 0,05: si ambos valores de P son $\leq 0,05$, ambos son significativos; si el valor de P más alto es $> 0,05$, el otro valor de P tiene que ser $\leq 0,025$ para ser significativo.

Un comité independiente de seguimiento de datos (DMC) siguió el progreso del ensayo y aseguró que la seguridad de los pacientes no estaba comprometida. Después de revisar todos los sucesos adversos graves descritos en 3216 pacientes distribuidos aleatoriamente, el DMC recomendó que se interrumpiera la distribución aleatoria al grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg. Incluso aunque las cifras eran pequeñas, los datos en ese momento sugerían que la mortalidad por todas las causas en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg tendía a ser mayor que en el grupo de HNF o el grupo de enoxaparina de 0,75 mg/kg. Sin embargo, no había diferencia significativa entre el grupo de 0,5 mg/kg y el grupo de HNF. Tampoco había diferencia significativa cuando se analizaron los dos grupos de enoxaparina juntos y se compararon con el grupo de HNF. Aunque el comité directivo no coincidía con las recomendaciones del DMC, se siguió una estrategia conservadora y se suspendió el reclutamiento en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg poco antes de completarse el estudio entero.

Resultados

Características de los pacientes

Entre enero de 2004 y diciembre de 2004, se distribuyeron aleatoriamente 3528 pacientes para recibir enoxaparina 0,5 mg/kg por vía intravenosa (1070 pacientes), enoxaparina 0,75 mg/kg por vía intravenosa (1228 pacientes), o HNF por vía intravenosa (1230 pacientes). Se equilibraron bien entre los 3 grupos de tratamiento las características de los valores iniciales (tabla 1).

La posibilidad de evaluación de los pacientes era similar entre los 3 grupos: Se podía evaluar el criterio principal de valoración en 98,2% de los sujetos, las mediciones de anti-Xa o TCA en 92,1% y el criterio de valoración cuádruple combinado en 97,0%, y el análisis de tiempo transcurrido hasta un suceso a los 30 días en todos los sujetos distribuidos aleatoriamente.

Características del procedimiento

Los tres grupos eran comparables para todas las características del procedimiento (Tabla 1). De los pacientes que recibían HNF, 16,5% recibieron al menos un bolo adicional debido a un TCA bajo. Se administró al menos un bolo adicional de enoxaparina para los procedimientos prolongados (> 2 horas) al 0,6% de los pacientes que recibían enoxaparina 0,5 mg/kg y 0,2% de los pacientes que recibían enoxaparina 0,75 mg/kg. El TCA medio al inicio y al final de la ICP era 336 y 292 segundos para los pacientes que recibían solo HNF y 300 y 255 segundos para los pacientes que recibían HNF con inhibidores de GP IIb/IIIa.

Criterio principal de valoración

Tuvo lugar hemorragia grave y menor no relacionada con CABG a las 48 horas en 6,0% de pacientes en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg, 6,6% de pacientes en el grupo de enoxaparina de 0,75 mg/kg y 8,7% de pacientes en el grupo de HNF (Figura 1). Esto representa una reducción significativa de 31% en el criterio principal de valoración con la enoxaparina 0,5 mg/kg comparado con la HNF, cumpliéndose los criterios de superioridad frente a la HNF ($P=0,014$). Se observó una tendencia no significativa en favor de la enoxaparina 0,75 mg/kg comparado con la HNF (24% de reducción; $P=0,052$), cumpliendo los criterios previamente especificados para la no inferioridad (intervalo de confianza de 95% de la diferencia de -4,1% a 0,0%, excluyendo el margen de no inferioridad de 2,6%). Este efecto beneficioso estaba impulsado principalmente por la reducción de la hemorragia grave no relacionada con CABG, que se redujo significativamente tanto en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg (1,2% frente a 2,8%, $P=0,005$) como en el grupo de 0,75 mg/kg (1,2% frente a 2,8%, $P=0,007$), comparado con la HNF (Figura 1). No había una diferencia significativa en la tasa de hemorragia menor entre cualquiera de los grupos de enoxaparina y el de HNF. Las tasas de transfusión hasta las 48 horas eran extremadamente bajas de 0,5%, 0,8% y 1,0% para los grupos de enoxaparina de 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg, y HNF, respectivamente.

Se encontraron resultados consecuentes a lo largo de todos los subgrupos importantes para el criterio principal de valoración. Mediante análisis multivariante, los correlatos independientes significativos del criterio principal de valoración incluían el tratamiento con enoxaparina 0,5 mg/kg (Figura 2).

Criterios secundarios de valoración

Es significativo que alcanzaron los niveles de anticoagulación objetivos previamente especificados (criterio secundario de valoración principal) más pacientes que recibían enoxaparina comparado con los pacientes que recibían HNF ajustada por medio del TCA.

Cuando se seleccionó un intervalo anti-Xa más estrecho (0,5 a 1,2 UI/ml) que el que correspondía a los niveles de anticoagulación adecuados en el tratamiento del SCA, 75,5% y 59,4% de los pacientes alcanzaron el objetivo de anti-Xa con la enoxaparina 0,5 mg/kg y 0,75 mg/kg, respectivamente, manteniéndose una diferencia significativa con la HNF ($P<0,001$ para ambas comparaciones). Al inicio de la ICP los niveles de anti-Xa medianos eran 0,81 y 1,09 UI/ml para los grupos de enoxaparina de 0,5 y 0,75 mg/kg, respectivamente; al final de la ICP estos valores eran 0,68 y 0,93 UI/ml, respectivamente.

El criterio de valoración cuádruple combinado tuvo lugar en 7,2% de los pacientes que recibían enoxaparina 0,5 mg/kg y en 7,9% de los pacientes que recibían enoxaparina 0,75 mg/kg, comparado con 8,4% de los pacientes que recibía HNF, cumpliendo los criterios previamente especificados para la no inferioridad para ambas dosis de enoxaparina (Tabla 2). La incidencia de la mortalidad por todas las causas o del infarto de miocardio no mortal a los 30 días, era similar entre los pacientes que recibían cualquiera de las dosis de enoxaparina o de HNF (Figura 3). La combinación de la mortalidad por

todas las causas, infarto de miocardio no mortal o revascularización urgente del vaso tratado a los 30 días y los componentes individuales se describen en la Tabla 2.

Análisis

El estudio STEEPLE es el primer ensayo grande controlado, aleatorizado, para demostrar la seguridad superior de la enoxaparina intravenosa frente a la heparina no fraccionada en la era moderna de la ICP, que incluye el uso de prótesis endovasculares liberadoras de fármaco, clopidogrel e inhibidores de GP IIb/IIIa. La enoxaparina (0,5 mg/kg) redujo significativamente el criterio principal de valoración de cualquier hemorragia comparado con un régimen de HNF ajustada por medio del TCA. Es importante que ambos grupos de enoxaparina mostraron una reducción significativamente mayor, de 57%, en la hemorragia grave frente a la HNF. En términos de eficacia, ambas dosis de enoxaparina proporcionaron una protección similar desde el día 30 de los sucesos isquémicos comparado con la HNF. Estos descubrimientos se traducen en reducciones no significativas con enoxaparina del criterio de valoración cuádruple; ninguno de los grupos de enoxaparina cumplía el ensayo de no inferioridad. El beneficio clínico observado con la enoxaparina venía con una mayor facilidad de uso comparado con la HNF; la enoxaparina se usa como un solo bolo intravenoso antes de empezar la ICP, sin seguimiento de la anticoagulación, se usa una dosis similar con o sin inhibidores de GP IIb/IIIa, y hay la posibilidad de la retirada inmediata de la vaina después de la ICP con la enoxaparina de 0,5 mg/kg.

La dosificación de heparina usada en el ensayo STEEPLE, basada en las directrices de ACC/AHA y ESC, dio como resultado las tasas más bajas de complicaciones por hemorragia publicadas hasta la fecha. No obstante, las estrategias de la enoxaparina usadas en este estudio dieron como resultado complicaciones hemorrágicas graves y menores incluso más bajas comparadas con la HNF.

La enoxaparina da como resultado un aumento significativo de 4 veces de la velocidad a la que los pacientes alcanzan los niveles de anticoagulación objetivos comparado con la HNF. Esto destaca la mejor biodisponibilidad de la enoxaparina frente a la HNF, que requiere el seguimiento cuidadoso y meticuloso de la coagulación. A pesar del estricto seguimiento impuesto por la naturaleza controlada del ensayo, el 80% de los pacientes a los que se administró HNF no estaban en el intervalo objetivo de anticoagulación durante el tiempo del procedimiento, un porcentaje que es probable que sea incluso mayor en la práctica del "mundo real". No está claro si estos pacientes que están fuera del intervalo objetivo tienen consecuencias peores que los que están dentro del intervalo objetivo. Los estudios han demostrado una relación pobre entre el TCA y los sucesos isquémicos o hemorrágicos, y por lo tanto ponen en cuestión el valor de las mediciones sistemáticas del TCA en pacientes con HNF. A diferencia de esto, en una gran población de pacientes no seleccionados con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, se ha mostrado que los niveles anti-Xa estaban independientemente asociados con la mortalidad a los 30 días. Sin embargo, el nivel

optimo de anti-Xa con la enoxaparina en pacientes que se someten a ICP todavía no se conoce y se explorará en análisis posteriores de los datos del ensayo STEEPLE. Incluso cuando el objetivo era un intervalo de anti-Xa más estrecho (0,5 a 1,2 UI/ml), la enoxaparina permanecía significativamente más predecible y estable que la anticoagulación con HNF: más pacientes alcanzaban el objetivo con la dosis de enoxaparina de 0,5 mg/kg.

El importante beneficio de seguridad visto con la enoxaparina no se produce a costa de un aumento del número de sucesos isquémicos. El criterio de valoración doble de mortalidad por todas las causas e infarto de miocardio, un indicador de consecuencias clínicas graves, era similar entre los tres grupos de tratamiento. Entre los pacientes tratados con enoxaparina y HNF, no había diferencias significativas en el criterio de valoración isquémico triple o en cualquier componente individual del criterio de valoración combinado, incluida la mortalidad. La tasa de mortalidad en los ensayos era baja y comparable a otros ensayos de ICP recientes (n=18; 0,5 %). La terminación prematura del grupo de enoxaparina de dosis baja era una etapa conservadora en respuesta a una petición del DMC y se basaba en un aumento aparente pero no significativo en la mortalidad por todas las causas frente al grupo de HNF. La evaluación posterior de las causas de muerte, así como de otros sucesos adversos no recogidos como criterios de valoración del estudio, no sugería una relación entre la dosis de enoxaparina y sucesos isquémicos. Dado que todos los componentes del criterio de valoración de eficacia combinado eran menores en el grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg que en los otros dos grupos (excepto la mortalidad por todas las causas, que era un suceso muy raro), esto sugería que la tendencia no significativa observada para la mortalidad se debe a la casualidad. A pesar de la interrupción prematura del grupo de enoxaparina de 0,5 mg/kg, ya se habían distribuido aleatoriamente 1.070 pacientes y por lo tanto representa un grupo bien equilibrado para comparar con los otros grupos de tratamiento.

De acuerdo con los resultados del estudio STEEPLE, parece que la enoxaparina, con o sin inhibidores de GP IIb/IIIa, es una alternativa favorable a la HNF en la ICP no urgente. El ensayo REPLACE-2 mostró que la bivalirrudina más inhibidores de GP IIb/IIIa no era inferior a la HNF más inhibidores de GP IIb/IIIa planificado para el criterio principal de valoración de muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente y hemorragia grave. Sin embargo, la bivalirrudina se administra en forma de bolo seguido de infusión intravenosa. A diferencia de esto, la enoxaparina se administra en forma de un solo bolo. En resumen, el ensayo STEEPLE ha confirmado que la enoxaparina intravenosa para el tratamiento sencillo de pacientes programados para someterse a una ICP electiva es una alternativa atractiva a la anticoagulación con HNF en la práctica de la cateterización.

Tabla 1. Características del paciente y del procedimiento.

Característica	Enoxaparina 0,5 mg/kg (n=1070)	Enoxaparina 0,75 mg/kg (n=1228)	HNF (n=1230)
----------------	--------------------------------------	---------------------------------------	-----------------

56
75

Edad, años (media±DT)	63,4±10,5	63,0±10,2	63,5±10,2
Edad ≥75 años, %	16,7	14,7	15,0
Hombres, %	74,7	76,1	74,0
Peso, kg (media±DT)	84,0±16,9	84,2±16,7	83,3±16,0
Eliminación de creatinina, %			
>30 a ≤60 ml/min	17,4	18,5	18,0
≤30 ml/min	1,3	0,5	1,6
Diabetes, %	30,3	29,2	30,9
Infarto de miocardio previo, %			
> 48 horas a ≤7 días	1,5	2,0	2,0
≤48 horas	0,4	0,7	0,2
Angina inestable previa, %			
> 48 horas a ≤7 días	6,7	7,0	6,7
≤48 horas	5,1	5,9	4,9
ICP previa, %	34,7	36,5	38,9
CABG previo, %	14,4	12,7	15,1
Recuento de plaquetas <80.000/ mm ³ , %	0,1	0,1	0,0
Hemoglobina <10 g/dl, %	1,7	3,2	3,2
Medicaciones concomitantes			
<i>Antes de ICP:</i>			
Tratamiento crónico con tienopiridina	510 (47,7)	538 (43,8)	590 (48,0)
Tratamiento crónico con aspirina	891 (83,3)	1056 (86)	1063 (86,4)
<i>Día de la ICP:</i>			
Inhibidor de GP IIb/IIIa usado	433 (40,5)	499 (40,6)	491 (39,9)
Tienopiridina	1007 (94,2)	1158 (94,5)	1170 (95,1)
Aspirina	986 (92,3)	1147 (93,7)	1159 (94,4)
Trombolíticos	7 (0,7)	7 (0,6)	8 (0,7)
Variables de la ICP			
ICP realizadas	1035 (96,7)	1205 (98,1)	1205 (98,0)
Procedimiento con prótesis endovascular	974 (94,1)	1126 (93,4)	1133 (94,0)
Prótesis endovascular liberadora de fármaco	608 (58,7)	669 (55,5)	675 (56,0)
Vaso objetivo			
LAD	486 (47,0)	564 (46,8)	546 (45,3)
LCX	329 (31,8)	362 (30,0)	375 (31,1)
RCA	376 (36,3)	456 (37,8)	484 (40,2)
LMA	13 (1,3)	17 (1,4)	12 (1,0)

57
76

- 16 -

Safena o injerto de arteria	43 (4,2)	49 (4,1)	43 (3,6)
Intervención de múltiples vasos (≥ 2 vasos)	161 (15,6)	184 (15,3)	207 (17,2)
Dispositivo de cierre usado	408 (39,5)	470 (39,1)	478 (39,7)
Tiempo medio desde el final de la ICP a la retirada de la vaina,	0:54	3:14	2:24
horas:min (IQR)	(0:01, 4:19)	(0:01, 4:55)	(0:01, 4:14)

GP, glicoproteína; LAD, descendente anterior izquierda; LCX, circunfleja izquierda; LMA, arteria principal izquierda; ICP, intervención coronaria percutánea; RCA, arteria coronaria derecha; DT, desviación típica; IQR, intervalos intercuartílicos; HNF, heparina no fraccionada.

65

IM no mortal a los 30 días [†]	50/1070 (4,7)	0,91 (0,62, 1,34)	0,636	76/1228 (6,1)	1,18 (0,85, 1,65)	0,322	65/1230 (5,2)
RUVT a los 30 días [†]	8/1070 (0,8)	1,35 (0,47, 3,88)	0,582	14/1228 (1,1)	1,77 (0,74, 4,21)	0,199	8/1230 (0,7)
Dentro del intervalo objetivo de anticoagulación durante el procedimiento [§]	771/978		< 0,001	1045/1139 (91,7)		< 0,001	223/1134 (19,7)

CABG, injerto de derivación de arteria coronaria; IM, infarto de miocardio; HNF, heparina no fraccionada; RUVT, revascularización urgente del vaso tratado.

*Los valores P son para la comparación de los grupos de enoxaparina con el grupo de HNF.

5 [†]Frecuencias observadas; Intervalo de confianza de 95% para las diferencias ajustadas entre grupos para la tasa de sucesos combinados de hemorragia grave no CABG hasta 48 horas, mortalidad por todas las causas, IM no mortal o RUVT a los 30 días: enoxaparina 0,5 mg/kg y HNF, (-3,2 a 1,5%), enoxaparina 0,75 mg/kg y HNF, (-2,7% a 1,6%); margen de no inferioridad de 3,3%.

[‡]Descrito como tasas de riesgo

[§]Niveles de anti-Xa de 0,5 a 1,8 UI/ml para la enoxaparina, TCA de 200 a 300 segundos con inhibidores de GP IIb/IIIa o de 300 a 350

10 segundos sin inhibidores de GP IIb/IIIa para la HNF.

60
79

- 19 -

Aunque la administración de enoxaparina sódica ha sido descrita en conexión con ciertas realizaciones, no se pretende limitar la invención a las formas particulares indicadas, sino al contrario, se pretende cubrir tantas alternativas, modificaciones y equivalentes como puedan ser incluidas dentro del espíritu y alcance de la invención

5 como se define por las siguientes reivindicaciones.

6/80

REIVINDICACIONES:

1. Uso de enoxaparina para fabricar un medicamento para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende
5 administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea.
2. Uso de la reivindicación 1, en el que la retirada de la vaina tiene lugar
10 inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea.
3. Uso de la reivindicación 1, en el que la retirada de la vaina tiene lugar de 4 a 6 horas después de la intervención coronaria percutánea.
- 15 4. Uso de la reivindicación 1, que además comprende administrar un segundo bolo de enoxaparina durante la intervención coronaria percutánea.
5. Uso de la reivindicación 4, en el que la cantidad de enoxaparina en el segundo bolo es menor que la cantidad de enoxaparina inicialmente administrada y
20 preferiblemente aproximadamente la mitad de la cantidad de enoxaparina administrada inicialmente.
6. Uso de la reivindicación 1, en el que la enoxaparina se administra en una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1,8 UI/ml, más
25 preferiblemente de 0,5 a 1,2 UI/ml.
7. Uso de la reivindicación 1, en el que la enoxaparina se administra en una cantidad suficiente para reducir el criterio principal de valoración de cualquier hemorragia comparado con un régimen de HNF ajustado por el TCA.
30
8. Uso de la reivindicación 1, en el que la enoxaparina se administra con una dosificación de 0,5 mg/kg.
9. Uso de la reivindicación 1, en el que la enoxaparina se administra con una
35 dosificación de 0,75 mg/kg.

10. Uso de la reivindicación 1, en el que el paciente presenta una reducción significativa de la hemorragia grave comparado con un sujeto al que se ha administrado HNF antes de someterse a la intervención coronaria percutánea, preferiblemente la reducción significativa de la hemorragia grave es de al menos 25%, y más preferiblemente de al menos 40% a 55%.

11. Uso de la reivindicación 1, que además comprende administrar al menos un agente terapéutico adicional.

10

12. Uso de la reivindicación 11, en el que dicho al menos un agente terapéutico adicional se elige de aspirina, tienopiridinas, clopidogrel e inhibidores de GP IIb/IIIa.

13. Uso de la reivindicación 12, en el que la enoxaparina se administra aproximadamente en la misma cantidad que cuando no se administra el inhibidor de GP IIb/IIIa.

14. Uso de la reivindicación 1, que además comprende implantar en un vaso sanguíneo del paciente una prótesis endovascular liberadora de fármaco.

20

15. Uso de la reivindicación 1, en el que el paciente alcanza el nivel objetivo de anticoagulación a una velocidad significativamente mayor comparado con la velocidad para un sujeto que recibe HNF.

25

16. Uso de la reivindicación 15, en el que el paciente alcanza el nivel objetivo de anticoagulación a una velocidad al menos 2 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF y preferiblemente a una velocidad al menos 3 veces a 4 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF.

30

17. Uso de enoxaparina para tratar o prevenir la trombosis en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina después de insertar la vaina y antes de la intervención coronaria percutánea.

35

18. Uso de la reivindicación 17, en el que la retirada de la vaina tiene lugar

63
82

- 22 -

inmediatamente después de la intervención coronaria percutánea, preferiblemente de 4 a 6 horas después de la intervención coronaria percutánea.

19. Uso de la reivindicación 17, que además comprende administrar un
5 segundo bolo de enoxaparina durante la intervención coronaria percutánea.

20. Uso de la reivindicación 19, en el que la cantidad de enoxaparina en el
segundo bolo es menor que la cantidad de enoxaparina inicialmente administrada y
preferiblemente es aproximadamente la mitad de la cantidad de enoxaparina
10 administrada inicialmente.

21. Uso de la reivindicación 17, en el que la enoxaparina se administra en
una cantidad tal que el paciente alcanza un nivel de anti-Xa de 0,5 a 1,8 UI/ml,
preferiblemente de 0,5 a 1,2 UI/ml.
15

21. Uso de la reivindicación 17, en el que la enoxaparina se administra en una
cantidad suficiente para reducir el criterio principal de valoración de cualquier
hemorragia comparado con un régimen de HNF ajustado por el TCA.

22. Uso de la reivindicación 17, en el que la enoxaparina se administra con una
dosificación de 0,5 mg/kg, preferiblemente de 0,75 mg/kg.
20

23. Uso de la reivindicación 17, en el que el paciente presenta una reducción
significativa de la hemorragia grave comparado con un sujeto al que se ha
administrado HNF antes de someterse a la intervención coronaria percutánea,
preferiblemente la reducción significativa de la hemorragia grave es de al menos de
25% a 55%.
25

24. Uso de la reivindicación 17, que además comprende administrar al menos
30 un agente terapéutico adicional.

25. Uso de la reivindicación 24, en el que dicho al menos un agente terapéutico
adicional se elige de aspirina, tienopiridinas, clopidogrel e inhibidores de GP IIb/IIIa.

26. Uso de la reivindicación 25, en el que la enoxaparina se administra
35

64
83

- 23 -

aproximadamente en la misma cantidad que cuando no se administra el inhibidor de GP IIb/IIIa.

5 27. Uso de la reivindicación 17, que además comprende implantar en un vaso sanguíneo del paciente una prótesis endovascular liberadora de fármaco.

10 28. Uso de la reivindicación 17, en el que el paciente alcanza el nivel objetivo de anticoagulación a una velocidad significativamente mayor comparada con la velocidad para un sujeto que recibe HNF, preferiblemente a una velocidad al menos de 2 veces a 4 veces más rápida que la velocidad para un sujeto que recibe HNF.

659

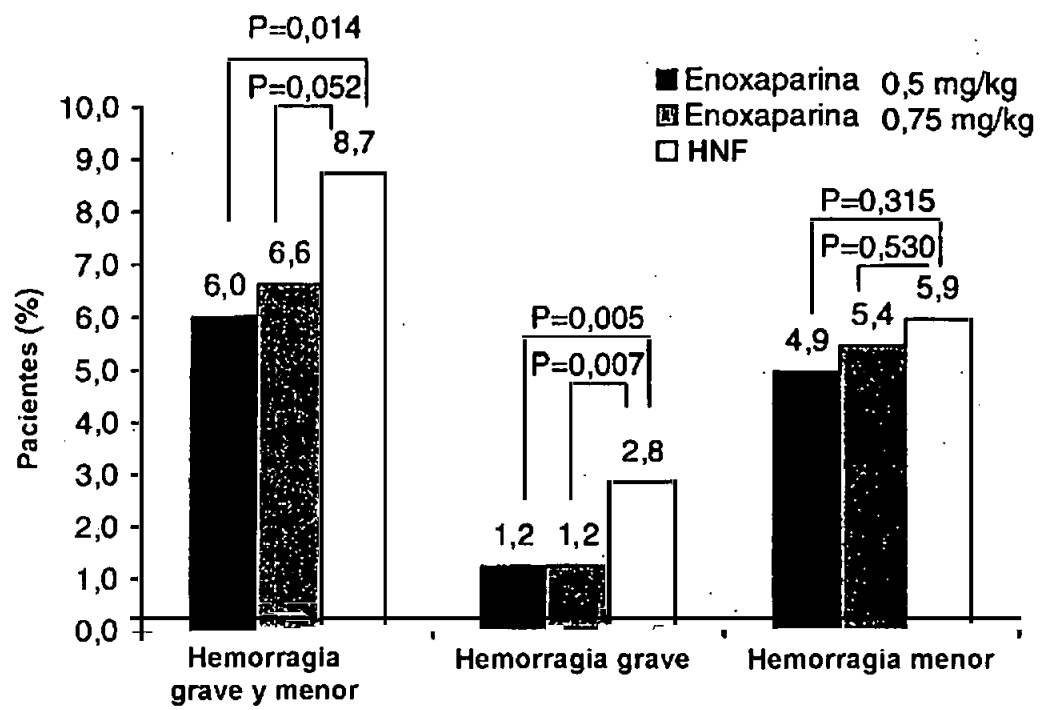
RESUMEN

Métodos para llevar a cabo una intervención coronaria percutánea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente por vía intravenosa un bolo que comprende una cantidad eficaz de enoxaparina sódica después de insertar la

5 vaina y antes de la intervención coronaria percutánea. También se describen métodos para prevenir o tratar la trombosis, tales como episodios trombóticos, en una intervención coronaria percutánea en un paciente humano por tratamiento de dicho paciente con enoxaparina.

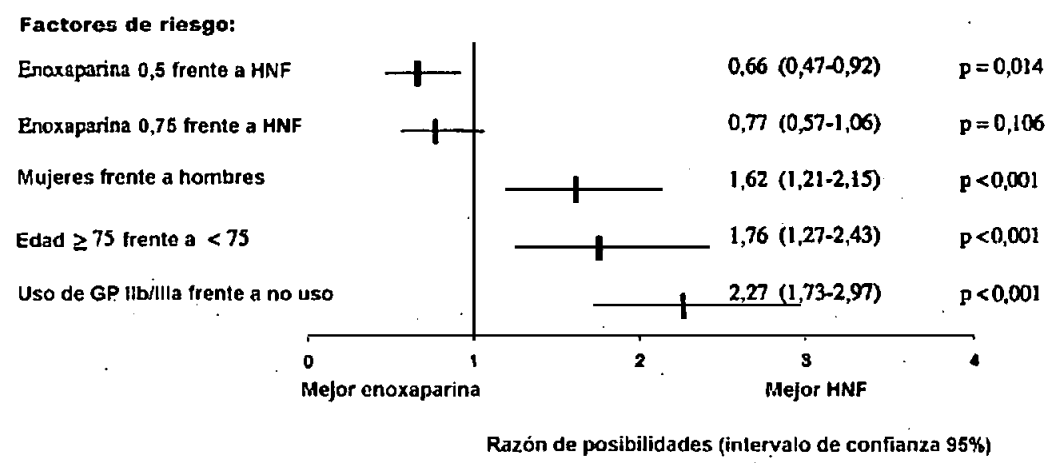
85
66

Figura 1.



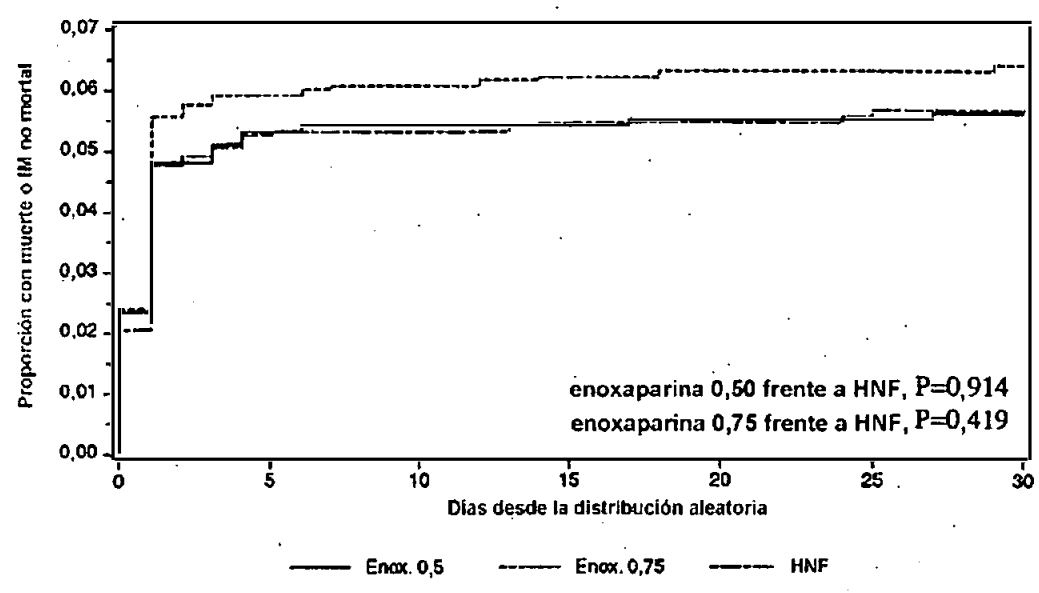
67
86

Figura 2.



6887

Figura 3.



69 38

Figura 4

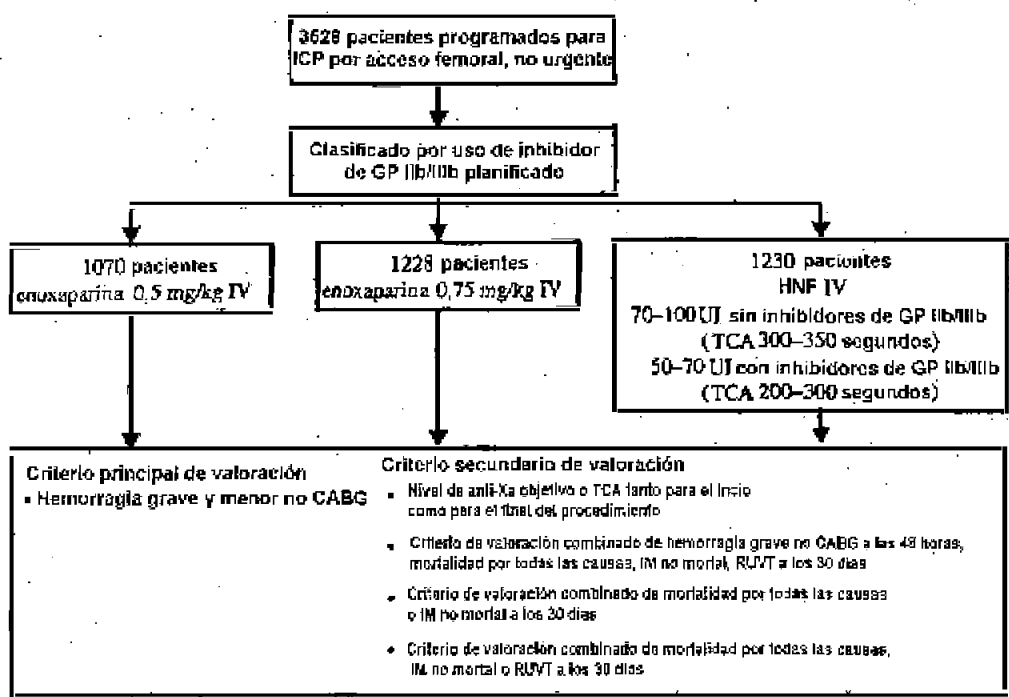
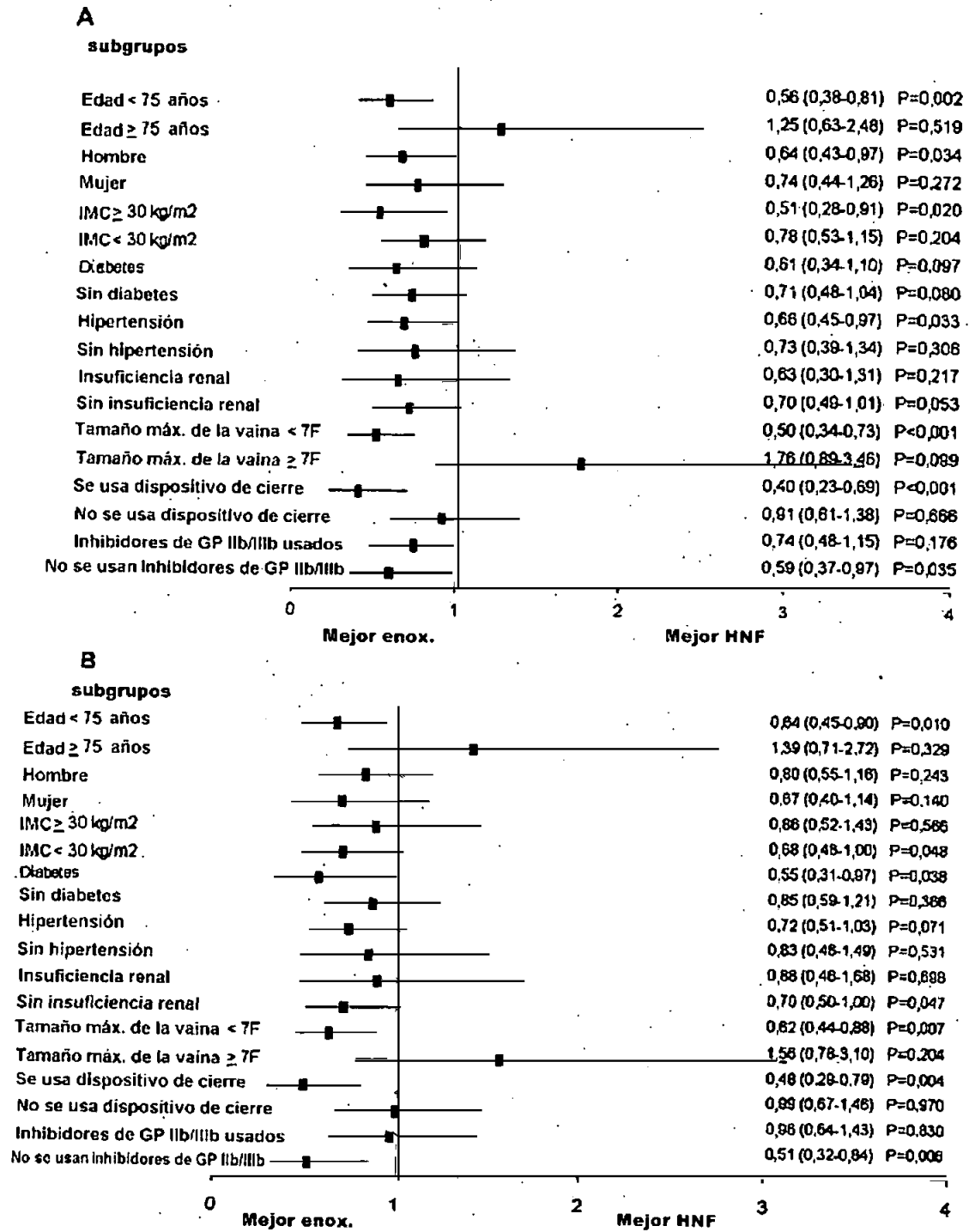


Figura 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/003673

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4365 A61K31/616 A61K31/727 A61P7/02

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)
A61P 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, BIOSIS, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHOUSSAT R ET AL: "A UNIQUE, LOW DOSE OF INTRAVENOUS ENOXAPARIN IN ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 40, no. 11, 4 December 2002 (2002-12-04), pages 1943-1950, XP008048742, ISSN: 0735-1097 page 1944, column 1, paragraph 2 page 1944, column 2, lines 9-13, 17-39 page 1945, column 2, paragraph 2 page 1946, column 2, paragraph 4 page 1949, column 1, paragraph 2 ----- -/-	1-4, 6-8, 10-13, 15-19, 21-26, 28

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2007

Date of mailing of the international search report

12/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, Sarah

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/003673

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BHATT DEEPAK L ET AL: "Safety of concomitant therapy with eptifibatide and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the coronary revascularization using integrilin and single bolus enoxaparin study." JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 41, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 20-25, XP002434124 ISSN: 0735-1097 page 21, column 2, lines 14,15,24-26	1,3,6,7, 9-13, 15-18, 21-26,28
X	CHEN W-H ET AL: "Stable and optimal anticoagulation is achieved with a single dose of intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention" JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY 2002 UNITED STATES, vol. 14, no. 8, 2002, pages 439-442, XP009083976 ISSN: 1042-3931 page 439, column 1, paragraph 1 page 440, column 2, paragraph 1 page 441, column 1, paragraph 6	1-3,6,7, 10, 15-18, 20,21, 23,28
P,X	ZALC S ET AL: "Early ambulation and variability in anticoagulation during elective coronary stenting with a single intravenous bolus of low-dose, low-molecular weight heparin enoxaparin" JOURNAL OF INVASIVE CARDIOLOGY 2006 UNITED STATES, vol. 18, no. 2, 2006, pages 45-48, XP009083977 ISSN: 1042-3931 1557-2501 the whole document	1-28
P,X	MONTALESCOT G ET AL: "ENOXAPARIN VERSUS UNFRACTIONATED HEPARIN IN ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION" NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, vol. 355, 7 September 2007 (2007-09-07), pages 1006-1017, XP009084028 ISSN: 1533-4406 the whole document	1-28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20.949
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-032934- -00000-0000

Fecha: 2008-04-02 18:51:40 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11: PATENTEYII Eje: 376 FASENACIONALI
Act. 415 PRESENTACION Folios: 93

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754367	127823	10/03/2008	38.184.000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501.000.00
		TOTAL :	\$ 501.000.00

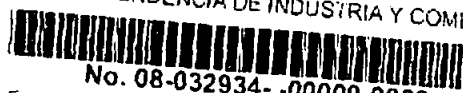
SON: QUINTENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

C/o 12457-841-031-6

94
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-032934- -00000-0000

Fecha: 2008-04-02 16:51:40 Dep. 2020 NUCCREACION
Ita. 11 PATENTE IYII Eje: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios. 93



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudio M. Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 95

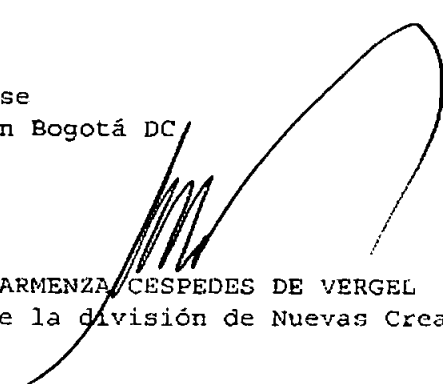
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 32934
	• Solicitud internacional	PCT/IB2006/003673
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5971
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC


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

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-032934

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 593 DE

FECHA 27 DE JUNIO DE 2008 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 24 DE SEPTIEMBRE DEL 2008

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____ X _____