



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2846809 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C08B 37/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.10.14
(86)	European Application Nr.	13787651.2
(86)	European Filing Date	2013.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2015.03.18
(30)	Priority	2012.05.09, US, 201261644556 P 2012.05.09, US, 201261644623 P 2012.05.16, US, 201261648043 P 2012.05.30, US, 201261653362 P 2012.06.26, US, 201261664611 P 2012.07.06, US, 201261668709 P 2012.07.31, US, 201261678053 P 2012.09.17, US, 201261702207 P 2012.11.09, US, 201261724836 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Cantex Pharmaceuticals, Inc., 1792 Bell Tower Lane, Weston, Florida 33326, USA
(72)	Inventor	MARCUS, Stephen, 1792 Bell Tower Lane, Weston, FL 33326, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF MYELOSUPPRESSION**

(56) References
Cited: US-A1- 2010 215 751
 WO-A1-2012/106379
 US-A1- 2004 180 812
 WO-A2-2011/116954
 US-A1- 2003 083 231

YANGUANG GAO ET AL: "Chemically modified heparin inhibits the in vitro adhesion of nonsmall cell lung cancer cells to P-selectin", JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 132, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01) , pages 257-264, XP019345476, ISSN: 1432-1335, DOI: 10.1007/S00432-005-0061-9

SIGAL DARREN ET AL: "Abstract 4723: 2-O, 3-O Desulfated Heparin (ODSH) May Mitigate Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia and Neutropenia in Patients Treated with Combination Gemcitabine (G)/Nab-Paclitaxel (A), a Myelosuppressive Chemotherapy Regimen", BLOOD, vol. 120, no. 21, 16 November 2012 (2012-11-16), XP002750163, & 54TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2012

LAPIERRE F ET AL: "CHEMICAL MODIFICATIONS OF HEPARIN THAT DIMINISH ITS ANTICOAGULANT BUT PRESERVE ITS HEPARANASE-INHIBITORY, ANTIGOSTATIC, ANTI-TUMOR AND ANTI-METASTATIC PROPERTIES", GLYCOBIOLOGY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, US, vol. 6, no. 3, 1 January 1996 (1996-01-01) , pages 355-366, XP008004538, ISSN: 0959-6658, DOI: 10.1093/GLYCOB/6.3.355

BENITO CASU ET AL: "Non-Anticoagulant Heparins and Inhibition of Cancer", PATHOPHYSIOLOGY OF HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS, vol. 36, no. 3-4, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 195-203, XP055104391, ISSN: 1424-8832, DOI: 10.1159/000175157

LAMBERT MICHELE ET AL: "Abstract 386: 2-O, 3-O-Desulfated Heparin (ODSH) Mitigates Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia (CIT) by Blocking the Negative Paracrine Effect of Platelet Factor 4 (PF4) On Megakaryopoiesis", BLOOD, vol. 120, no. 21, 16 November 2012 (2012-11-16), XP002750164, & 54TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2012

MARCUS S.G. ET AL.: "Abstract 3698: ODSH, a heparin derivative, enhances the efficacy of gemcitabine in a refractory human pancreatic tumor xenograft model", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 8 Suppl, 15 April 2012 (2012-04-15), XP002750162, & 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2012 Mar 31 - Apr 4; Chicago, IL. Philadelphia (PA) DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-3698

KRAUEL ET AL.: 'Heparin-induced thrombocytopenia ? therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet factor 4?heparin complexes.' JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS vol. 6, December 2008, pages 2160 - 2167, XP055176707

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

- 1.** Et PF-4-interagerende heparinoid for bruk i en fremgangsmåte for å dempe en myelosuppressiv bivirkning av et myelosuppressivt behandlingsregime, hvor fremgangsmåten omfatter:
tilleggsadministrering av nevnte PF-4-interagerende heparinoid til en pasient som mottar et myelosuppressivt behandlingsregime, hvor PF-4-heparinoidet i det vesentlige er desulfatert i 2-O-posisjonen og 3-O-posisjonen, og hvor pasienten er et menneske.
- 2.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 1, hvor heparinoidet er i det minste 90% desulfatert ved hver av 2-O og 3-O-posisjonene.
- 3.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 1, hvor heparinoidet er i det minste 95% desulfatert ved hver av 2-O og 3-O-posisjonene.
- 4.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 2 eller 3, hvor heparinoidet har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 8 kDa til ca. 15 kDa.
- 5.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 4, hvor heparinoidet har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 11 kDa til ca. 13 kDa.
- 6.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor heparinoidet er ODSH.
- 7.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor heparinoidet administreres intravenøst.
- 8.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den myelosuppressive bivirkningen er trombocytopeni.
- 9.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den myelosuppressive bivirkningen er neutropeni.
- 10.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det myelosuppressive behandlingsregimet er et antineoplastisk behandlingsregime.

- 11.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 10, hvor det antineoplastiske behandlingsregimet omfatter administrering av ett eller flere kjemoterapeutiske midler.
- 12.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 10, hvor det antineoplastiske behandlingsregimet omfatter strålebehandling.
- 13.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor pasienten har en kreft som er valgt fra gruppen bestående av: kreft i bukspyttkjertelen, eggstokkreft, livmorkreft, brystkreft, metastatisk brystkreft, tilbakevendende brystkreft, hode- og nakkekreft, blærekreft, urotelialkreft, lungekreft, kolorektal kreft, magekreft, spiserørskreft, lymfom, leverkreft, melanom, prostatakreft, osteosarkom, leukemi, akutt myelogen leukemi (AML) og pediatrik akutt lymfoblastisk leukemi.
- 14.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor pasienten har akutt myelogen leukemi (AML).
- 15.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor heparinoidet fremstilles ved kald alkalisk hydrolyse av ufraksjonert bovin- eller svinheparin.
- 16.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk i en fremgangsmåte for behandling av trombocytopeni, hvor fremgangsmåten omfatter:
administrering av nevnte PF4-interagerende heparinoid til et menneske med trombocytopeni, hvor PF-4-heparinoid i det vesentlige er desulfatert i 2-O-posisjonen og 3-O-posisjonen, og hvor trombocytopeni er valgt fra forbruk-trombocytopeni, immunmediert trombocytopeni (inkludert alloimmuntrombocytopeni og autoimmuntrombocytopeni, inkludert immuntrombocytopen purpura (eller ITP)), smittsom sykklisk trombocytopeni; myelofthisk trombocytopeni som er forårsaket av neoplastisk invasjon av benmargen; overflateindusert trombocytopeni; vaksineindusert trombocytopeni; ved lever-, beinmarg- eller stamcelletransplantasjon indusert trombocytopeni; og trombocytopeni som er medfølgende til autoimmune sykdommer (f.eks. revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose) eller lymfoproliferative lidelser (f.eks. kronisk lymfocytisk leukemi).
- 17.** Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 16, hvor mengden av det PF4-interagerende heparinoidet er tilstrekkelig for å opprettholde blodplatenivåer over nivåer som indikerer grad 3 trombocytopeni.

18. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk i en fremgangsmåte for behandling av neutropeni, hvor fremgangsmåte omfatter:

administrering av nevnte PF4-interagerende heparinoid til et menneskelig subjekt med neutropeni, hvor det PF-4 heparinoidet i det vesentlige er desulfatert i 2-O-posisjonen og 3-O-posisjonen.

19. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 18, hvor mengden av heparinoid er tilstrekkelig til å opprettholde neutrofile nivåer over nivåer som indikerer grad 3 neutropeni.

20. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, hvor heparinoidet er ODSH.

21. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 20, hvor det PF4-interagerende heparinoidet administreres intravenøst.

22. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av strålingsindusert trombocytopeni, hvor fremgangsmåten omfatter: administrering av nevnte PF4-interagerende heparinoid til et subjekt som er eksponert for ioniserende stråling, hvor PF-4-heparinoidet i det vesentlige er desulfatert i 2-O-posisjonen og 3-O-posisjonen, og hvor pasienten er et menneske.

23. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge krav 22, hvor strålingen er en del av et behandlingsregime.

24. Det PF-4-vekselvirkende heparinoidet for bruk ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor nevnte PF-4-interagerende heparinoid er ODSH.