

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 152**

51 Int. Cl.:

A61K 31/727 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2018 PCT/EP2018/050448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2018 WO18130519**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2018 E 18701114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 3568140**

54 Título: **Heparina de peso molecular medio para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer**

30 Prioridad:

11.01.2017 EP 17151025

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2023

73 Titular/es:

**FYTAGORAS B.V. (100.0%)
Sylviusweg 72
2333 BE Leiden, NL**

72 Inventor/es:

WELZEL, DIETER

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 951 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Heparina de peso molecular medio para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer

La presente invención se refiere a heparina de peso molecular medio para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer.

- 5 Las neoplasias malignas y las principales cirugías relacionadas se asocian con altos riesgos extraordinarios de tromboembolismo venoso (VTE) y complicaciones hemorrágicas que desafían las medidas terapéuticas establecidas.

10 El VTE es una complicación frecuente de la enfermedad primaria en pacientes hospitalizados y aquellos que se han sometido, por ejemplo, a un reemplazo total de cadera, una operación abdominal o pélvica para el cáncer. La mayoría de los embolismos pulmonares que se originan en la trombosis venosa profunda (DVT) se producen sin signos premonitorios.

15 A partir de la técnica anterior, es conocido prevenir este tipo de complicaciones mediante la aplicación de un procedimiento efectivo de profilaxis con heparina no fraccionada (UFH) o heparinas de bajo peso molecular (LMWH). Estas últimas se tratan como una clase en las directrices internacionales, siendo la principal la "Terapia antitrombótica y prevención de la trombosis" (9ª ed.). ACCP Guidelines 2012) - porque las LMWH no difieren en términos de eficacia y complicaciones hemorrágicas asociadas, es decir, en su relación beneficio-riesgo.

20 Con respecto a los agentes de heparina anteriormente mencionados conocidos de la técnica anterior, parece que no queda espacio para ninguna mejora en el procedimiento. Tanto la UFH como LMWH se aprovechan por completo y no permiten aumentar los regímenes de dosis fijos sin un aumento significativo de los eventos de sangrado mayor. Una mirada a las Pautas de ACCP evidencia los esfuerzos realizados para encontrar el enfoque profiláctico adecuado al equilibrar el riesgo de VTE por un lado y el de sangrado por el otro.

El riesgo de VTE perioperatorio se puede cuantificar en términos de la puntuación de Roger o, más habitual, la puntuación de Caprini. Como un ejemplo típico en la enfermedad del cáncer, un paciente de 60 a 74 años, sometido a cirugía mayor (más de 45 minutos) debido a alguna malignidad, confinado a la cama por más de 72 horas, termina con una puntuación de 8 de Caprini que es indicativo de un riesgo muy alto de VTE.

- 25 Es de interés en la presente que en las categorías de alto riesgo de VTE (puntuación de Caprini de 5 y superior) se recomienda la profilaxis mecánica, con preferencia con IPC (compresión neumática intermitente de la pantorrilla), sola o en conjunto con LMWH o dosis bajas de UFH. En caso de sangrado de alto riesgo, se da preferencia exclusiva o primaria a la prevención mecánica, que carece de efectos secundarios pero es solo marginalmente efectiva y pesado para los pacientes y el personal.

- 30 La American Society of Clinical Oncology Guideline (2007) and M.J. Leonardi et al. (Annals of Surgical Oncology 2007, Vol. 14, 1929-36) proporcionan información completa sobre la incidencia de VTE y las complicaciones hemorrágicas pertinentes en cáncer.

- 35 En pacientes de edad avanzada, el riesgo del VTE es aún más pronunciado que en los más jóvenes, lo que produce una incidencia 3 veces mayor de embolismo pulmonar fatal (3,7% versus 1,1%), y el riesgo de sangrado fatal es dos veces más frecuente. Incluso la profilaxis con heparina en dosis altas, por ejemplo, con Enoxaparina® 4000 U o Dalteparin® 5000 U, no suprime la incidencia de DVT por debajo de 8%.

La recurrencia de VTE durante el tratamiento a largo plazo con LMWH o antagonistas de la vitamina K también plantea problemas significativos.

- 40 Las heparinas de origen natural, UFH y LMWH por igual, actúan primero y principalmente a través de su efecto antitrombina (antFIIa). Ese es el estado de la técnica en heparinología sobre la base de la investigación pionera de H.C. Hemker (Maastricht) y su escuela (R. A. Dier et al. y H. C. Hemker, J Thrombosis and Haemostasis 2002, 1, 907-914).

- 45 El VTE en neoplasias se refiere esencialmente a procesos clínicamente manifestos, es decir, a tromboembolismo sintomático que surge de la etapa asintomática. J. Weitz et al. (J Clin Invest 1990, 86, 385-392) y D. Becker et al. (3 Biol Chem 1999, 274, p. 6226-6233) explican cómo, para convertirse en sintomáticos, los trombos venosos se someten primero al crecimiento y extensión por acumulación de fibrina. En este contexto, surge un problema terapéutico especial: La fibrina limita la acción anticoagulante de la heparina no fraccionada (UFH). Las moléculas de cadena larga de este último se unen a la trombina, por lo que el sitio de unión crítico sobre la trombina como específicamente necesario para su neutralización por el complejo antitrombina III-heparina está ocupado.

- 50 ALBAN et al, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2002, 28(4):369-377, divulga la caracterización farmacocinética y farmacodinámica de una MMWH en comparación con la UFH y la LMWH.

BELL et al, Canadian Journal of Anaesthesia, 2014, 62(2):194-202, enseña que la LMWH es el tratamiento antitrombótico estándar para la profilaxis de la VTE en pacientes sometidos a cirugía y con alto riesgo de hemorragia o cáncer.

WAQAS et al, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2016, 3:24, revela que las LMWH son una buena opción terapéutica para el tratamiento y la prevención de la VTE en pacientes con cáncer.

LIM et al, *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*, 2016, 105:92-99, se refiere a la seguridad de la anticoagulación en el tratamiento de la VTE en pacientes con neoplasias hematológicas y trombocitopenia.

- 5 VAN ES et al, *Thrombosis Research*, 2014, 133(Suppl 2): S172-S178, informa sobre el tratamiento de la embolia pulmonar asociada al cáncer.

SCOTTE et al, *Supportive Care in Cancer*, 2012, 20(12):3033-3042, enseña que la LMWH es el tratamiento estándar para la prevención de la VTE en pacientes oncológicos con insuficiencia renal.

- 10 En este contexto, surge la pregunta de por qué las LMWH bien establecidas no se pueden usar como sustitutos para UFH en este aspecto. Debido a su actividad anti-trombina genuinamente débil y dependiente del peso molecular, son insuficientes para contrarrestar la trombosis en avance mejor que la UFH. Las dosis requeridas serían demasiado altas como para ser bien toleradas, es decir, sin una exposición excesiva a complicaciones hemorrágicas. De esta forma, la ventaja de las cadenas cortas de heparina de LMWH no puede superar la deficiencia relativa en la actividad antitrombina.

- 15 Como lo demostró A.K. Kakkar (*LANCET* 1995, 346, 1004-1005) en una investigación clave, el factor tisular (TF) y el factor VIIa están presentes con concentraciones plasmáticas más altas en pacientes con cáncer que en casos de control con significancia estadística, lo que indica una activación patológica del vía extrínseca de la coagulación. El exceso resultante de generación de trombina se caracteriza por la elevación del complejo trombina/antitrombina III (TAT), en el que la enzima se une covalentemente y se inhibe irreversiblemente (Figura 15).

- 20 S. Shapiro et al. (*J Thromb Haemost* 2012, 10, 1352-54) y O. Morel et al. (*Thromb Vasc Biol* 2006, 26, 2594-604) explican cómo las células tumorales liberan micropartículas positivas para TF en la circulación que pueden desencadenar VTE y contribuyen significativamente a la extensión del trombo (Figura 16). Es la estimulación impulsada por TF del sistema de coagulación en el cáncer lo que sugiere intervenciones terapéuticas específicas.

- 25 Como lo señalaron B. Furie et al. (*New England Journal of Medicine* 2008, 359, 938-949), "la inhibición del factor tisular o la prevención de la acumulación de micropartículas podría proporcionar un tratamiento profiláctico contra la trombosis asociada al cáncer". Esa declaración prominente dirige la atención al papel del "inhibidor de la vía de factor tisular" (TFPI). El TFPI es un inhibidor de la proteasa del plasma que regula la vía de coagulación inducida por TF mediante la inactivación tanto del complejo TF/VIIa como del FXa. Su estructura permite al inhibidor ejercer su doble control.

- 30 El TFPI de plasma circulante se une parcialmente a las lipoproteínas, y solo el inhibidor libre de portador tiene una influencia sobre el sistema de coagulación.

El TFPI ejerce su impacto anticoagulante mediante un mecanismo inhibidor de retroalimentación que implica primero la unión del factor Xa y luego la formación de un complejo de inhibición cuaternario que incluye TF/VIIa, FXa y TFPI.

- 35 Abildgaard et al. (*Haemostasis* 1991, 21, 254-57) describen cómo el TFPI contribuye significativamente (aproximadamente un tercio) al potencial anticoagulante de la heparina.

Para desarrollar antitrombóticos, la preservación de la hemostasia es, en gran medida, de importancia predominante. Debido a este principio de desarrollo, se debe tener en cuenta que dentro de las diversas clases de fármacos antitrombóticos (heparinas, antagonistas de la vitamina K, inhibidores del factor Xa e inhibidores de la trombina) no existen diferencias comprobadas en términos de su relación beneficio-riesgo (ventana terapéutica).

- 40 Las llamadas "moléculas de baja afinidad", que se encuentran abundantemente en las heparinas naturales, inducen una hemorragia significativa sin ejercer ningún efecto anticoagulante/antitrombótico. Las LMWH contienen especialmente abundancia del "material de baja afinidad" (LAM).

- 45 Por una serie de experimentos sofisticados, P.A. Ockelford et al. (*Thrombosis Research* 1982, 27, p. 679-90) cuantificaron el impacto diferencial de HAM y LAM con respecto a su potencial antitrombótico e inductor de sangrado (Figura 17). De acuerdo con los resultados, la inhibición de la trombogénesis se debe completamente al denominado "material de alta afinidad" (HAM) mientras que la mitad de la pérdida excesiva de sangre relacionada con la heparina se debe a LAM.

- 50 La heparina consiste en cadenas de polisacáridos no ramificadas compuestas de uromatos y hexosaminosacáridos alternados. Para neutralizar los factores de coagulación activados, la heparina primero debe formar un complejo inhibidor covalente estequiométrico con antitrombina III en plasma que requiere una secuencia de pentasacárido (PS) específica en la cadena de heparina dada. Aquellas cadenas que exhiben la secuencia PS crítica son las únicas que ejercen cualquier efecto anticoagulante y constituyen el denominado material de alta afinidad (HAM).

La distribución de la secuencia de PS dentro de la mezcla de cadenas de heparina naturales es aleatoria, es decir, cuanto más larga es la cadena dada, mayor es la probabilidad de que esté presente una secuencia de PS.

Es por eso que las LMWH contienen solo una fracción menor de HAM, el resto pertenece a la especie LAM. A modo de ejemplo, la sustancia modelo LMWH enoxaparina® solo implica el 14% de sus moléculas pertenecientes a HAM.

Johansen et al. (Experimental Hematology Oncology 2013, 2, 21) y Schmid et al. (Swiss Med WKLY 2009, 139, 438-452) describen cómo las LMWH se metabolizan parcialmente por despolimerización y/o desulfatación y se excretan a través de los riñones. La eliminación se reduce en sujetos con función renal alterada. La bioacumulación asociada de LMWH es especialmente preocupante en poblaciones con una alta prevalencia de insuficiencia renal, tales como los ancianos y los pacientes con cáncer.

Los resultados del Estudio de insuficiencia renal y medicamentos para el cáncer (IRMA) de V. Launay-Vacher et. (Cancer 2007, 15, 110 (6), 1376-84), que incluyó 4684 pacientes y 15 centros, son muy instructivos. Casi el 60% del grupo de estudio presentó insuficiencia renal de acuerdo con el Grupo de Trabajo de la Fundación Nacional del Riñón, el 20% de la población exhibe "enfermedad" renal "moderada" a "grave".

El VTE, los eventos hemorrágicos y la enfermedad renal están significativamente interrelacionados. De acuerdo con las recientes Recomendaciones del Consenso Canadiense de Expertos (Current Oncology 2015, 22, p. 49-59), las LMWH se deben evitar en pacientes con enfermedad renal progresiva a menos que se controlen con niveles de anti-factor Xa.

El problema, sin embargo, es que se ha desarrollado poca evidencia para demostrar que esta práctica mejora los resultados cuando se utiliza para guiar la administración de LMWH, según la declaración de los expertos canadienses.

Con respecto a los agentes de LMWH, certoparina®, reviparina, nadroparina y enoxaparina®, se toman medidas preventivas o contraindicaciones claras, si la depuración de creatinina, un parámetro central de la función renal, cae por debajo de 30 ml/min.

En el marco de IRMA (ver arriba), más del 50% de las más de 7000 prescripciones de medicamentos contra el cáncer requieren ajustes de dosis para la insuficiencia renal. Eso es exactamente lo que se estipula para la enoxaparina® estándar y por mucho la principalmente usada de LMWH: una reducción de la dosis del 25% en la profilaxis y una del 50% en la terapia con VTE. Sin embargo, un aumento en el riesgo de sangrado en pacientes con disfunción renal que reciben enoxaparina® fue hallado en un metaanálisis especial por J. Harenberg et al. (Int. J. Cardiology 2016, 212, 510 - 513). El sangrado mayor ocurrió con dos veces más frecuente (5% versus 2,4%, p = 0,013) que en asociación con una depuración de creatinina de más de 30 ml/min.

Las heparinas en general están sujetas a fluctuaciones sustanciales en la biodisponibilidad como se refleja en las altas desviaciones estándar de los niveles sanguíneos. El control del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) es una guía de laboratorio para una estrategia de dosificación más precisa y específica. De acuerdo con el Consenso de expertos de Canadá 2015, una amplia experiencia práctica sugiere que la heparina no fraccionada inventariada por el APTT es un enfoque práctico para la anticoagulación terapéutica en pacientes con insuficiencia renal que, de por sí, está cargada de problemas de sangrado.

Leyvraz et al. (N Engl J Med 1983, 309, 954-58) argumentan que la profilaxis convencional con UFH se puede mejorar sustancialmente mediante el control de las dosis y ajuste de acuerdo con el APTT. De esta forma, la incidencia de tromboembolismo venoso se puede reducir en un 66% en comparación con el régimen de heparina estándar (dosis baja) sin tener en cuenta los eventos de sangrado.

Por lo tanto, la extraordinaria necesidad médica de mejorar la prevención y el tratamiento del VTE reflejado en las Pautas de ACCP y respaldado por las sociedades médicas está fuera de toda duda.

Alexander T. Cohen; Anja Katholing; Stephahn Riebrock; Luke Bamber; Carlos Martinez; Thrombosis and Haemostasis 1/2017, 57 a 64 revela que los estudios poblacionales sobre la incidencia del tromboembolismo nervioso (VTE) en pacientes con cáncer activo son limitados. Se realizó un estudio observacional de cohortes para estimar la incidencia del primer VTE y recurrente. La población fuente consistió en todos los pacientes en UC Clinical Practice Research Datalink, con información adicional sobre hospitalización y causa de muerte, entre 2001 y 2011. Un diagnóstico clínico relacionado con terapia de cáncer dentro de 90 días antes o después de un VTE constituía un VTE asociado al cáncer activo. Se estimaron las tasas de incidencia del primer VTE entre pacientes con cáncer activo y la tasa de incidencia de VTE recurrente durante el período de observación de 10 años después de un primer evento de VTE. También se calcularon las tasas de incidencia de mortalidad por todas las causas y la mortalidad específica por edad y sexo. Hubo 6.592 VTE asociados con cáncer activo con un total de 112,738 personas-años de observación asociados al cáncer. La tasa de incidencia del primer VTE en pacientes con cáncer activo fue de 5,8 (intervalo de confianza de 95%: 5,7-6,0) por 100 años-persona. Se observó una primera recurrencia de VTE en 591 pacientes. La tasa de incidencia global de recurrencia fue de 9,6 (intervalo de confianza del 95%: 8,8 a 10,4) por persona-año, con un pico de 22,1 en los primeros seis meses. Las tasas de recurrencia fueron similares después del embolismo pulmonar inicial y después de la trombosis profunda inicial. El riesgo de mortalidad después del VTE fue considerable, con una mortalidad del 64,5% después de un año y del 88,1% después de 10 años. El VTE en pacientes con cáncer activo es común y se asocia con altas tasas de recurrencia y mortalidad. Se necesitan esfuerzos para prevenir el VTE y reducir la recurrencia, especialmente en el primer año después del diagnóstico de VTE.

Dicho artículo muestra la enorme necesidad existente de prohibir el VTE para pacientes que padecen cáncer.

Por lo tanto, el problema de la presente invención es superar los inconvenientes del tratamiento de vanguardia del tromboembolismo venoso en cáncer. Particularmente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un fármaco para el tratamiento del VTE que tenga una relación riesgo/beneficio única, es decir, una actividad antitrombina/antitrombótica excepcional combinada con reducción de la intensidad de sangrado en comparación con LMWH. Además, debe cumplir con ciertos aspectos de la actividad que se pueden traducir en una relación de riesgo-beneficio aún mayor en el cáncer, lo que respalda la especificidad de la indicación. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar dicho fármaco para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer complicado con enfermedad renal. Dicho fármaco debería resultar prometedor para superar la insuficiente respuesta antitrombótica a la LMWH y la UFH, y ser apropiado para mejorar la tolerancia a la anticoagulación.

En un primer aspecto de la invención, el problema se resuelve mediante una heparina de peso molecular medio (MMWH) para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer.

La MMWH utilizada de acuerdo con la presente invención es una heparina con un peso molecular promedio (MW) entre el de UFH y LMWH y con una distribución de MW particularmente estrecha de más de 9 kD y menos de 12 kD.

De esta manera, dicha heparina no contiene ni una cantidad considerable de moléculas con un MW mayor de 15 kD, como son características de UFH, ni una cantidad considerable de moléculas de cadena corta (BCLM) que exhiban solo una actividad de Xa. Por lo tanto, combina la biodisponibilidad favorable de LMWH con la alta actividad anticoagulante específica de UFH.

La preparación de dicha heparina de peso molecular medio se describe en el EP 1 252 194 B1.

Debido a su exclusivo perfil molecular de corte estrecho, el MMWH de la invención combina una alta actividad de antitrombina en los hombres (sobre una base molar y gravimétrica) con un potencial truncado de hemorragia.

Sorprendentemente, el arsenal de la hemostasia se manifiesta en una efectividad antitrombótica sin paralelo, comprobada experimentalmente, que coincide con una actividad de sangrado significativamente reducida.

Los principales factores de impacto farmacológico se potencian por los factores auxiliares que incluyen influencias específicas e importantes sobre el VTE en cáncer. En particular, estas propiedades se refieren primero a la actividad no restringida hacia la trombina unida al coágulo como estimulante del crecimiento del trombo que resulta menos susceptible a UFH y LMWH por igual, en segundo lugar a la liberación desigual del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) que interfiere directamente en la trombogénesis inducida por el tumor, en tercer lugar, la exclusión sustancial del denominado material de baja afinidad (LAM) del espectro molecular que comprende las moléculas que no contribuyen al potencial antitrombótico, pero que, no obstante, inducen el sangrado. En cuarto lugar, es la ausencia de bioacumulación en la insuficiencia renal como un acompañamiento comórbido regular en tumores malignos, lo que implica un riesgo aún más acentuado tanto de VTE como de complicaciones de sangrado.

En el caso de MMWH no hay restricciones o contraindicaciones para observar, en contraste con LMWH y el producto de referencia enoxaparin® especialmente.

La adecuación específica de la enfermedad diferencial del MMWH se completa con la oportunidad de adaptar las dosis aplicadas de acuerdo con el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), un procedimiento de laboratorio que se presta para aumentar adicionalmente la efectividad sin margen de tolerancia.

De acuerdo con la invención, la heparina de peso molecular medio tiene un peso molecular promedio de más de 9 kD y menos de 12 kD. Preferentemente el peso molecular promedio de la MMWH es 10 kD a menos de 11,5 kD. Con máxima preferencia el peso molecular promedio de la MMWH es 10.5 kD.

A continuación, se describen más particularmente los beneficios de la MMWH de la invención para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer. La descripción es ilustrativa y no significa limitar el alcance de la invención.

La Figura 1a muestra la distribución del peso molecular de un ejemplo de una forma de realización de la MMWH, UFH y la enoxaparina® LMWH. La fracción con un peso molecular promedio de 4,5 kD corresponde a enoxaparina®, la fracción con un peso molecular promedio de 10,5 kD corresponde a MMWH y la fracción con un peso molecular promedio de 13,0 kD corresponde a UFH.

La Figura 1b muestra las actividades anticoagulantes integradas de 24 horas en hombres (valores de AUC 0-24, basados en las dosis por mg administradas) en MMWH, UFH y enoxaparina® (ENO).

La Figura 2 muestra el tiempo de trombina de varias heparinas como una relación relacionada con el valor basal (=1) para un grupo de estudio de n=16 (cruzamiento).

La Figura 3 muestra el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) de varias heparinas como una relación relacionada con el valor basal (= 1) para un grupo de estudio de n = 16 (cruzamiento).

La Figura 4 muestra la actividad anti-IIa de la heparina de peso molecular medio en primates después de la administración intravenosa de 1 mg/kg.

La Figura 5 muestra la actividad de APTT de la heparina de peso molecular medio de la invención en primates después de la administración intravenosa de 1 mg/kg.

- 5 La Figura 6 muestra una comparación de los efectos antitrombóticos de la enoxaparina®, la MMWH y la solución salina en un modelo de trombosis de Wessler modificado mediante la evaluación de la puntuación del coágulo, en el que una reducción de la puntuación del coágulo significa la reducción de la formación del coágulo. Los valores de puntuación de coágulo también se dan en la Tabla 2. Los números 1 a 4 corresponden a las filas de la Tabla 2, es decir, las dosis de 5 a 50 U/kg. Las barras a la izquierda representan enoxaparina®, las barras en el medio representan MMWH y las barras a la derecha representan solución salina.

La Figura 7 muestra los efectos comparativos de sangrado de enoxaparina® y MMWH por medio del tiempo de sangrado del molde después de la administración intravenosa.

La Figura 8 muestra una comparación de la actividad antitrombótica de certoparina® y MMWH por medio de la puntuación del coágulo en función de la dosis administrada por vía intravenosa por Fareed et al.

- 15 La Figura 9 representa un panorama general esquemática de las influencias de MMWH en las etapas de la trombogénesis.

La Figura 10 muestra una comparación de la respuesta de actividad de TFPI a heparina en pacientes con cáncer y un grupo de control antes y después de la inyección de 3000 U de heparina por A.K. Lindahl et al. (Thrombosis Research 1999, 59, páginas 651 - 565).

- 20 La Figura 11 muestra la evolución temporal de la concentración de TFPI libre de portador después de la aplicación subcutánea de la MMWH con una masa molecular promedio de 10,5 kD, UFH y enoxaparina®, 9000 U cada uno. 9000U corresponden a 52 mg de MMWH y 90 mg de enoxaparina®. Los resultados del estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado de S. Alban (Kiel).

- 25 La Figura 12 muestra una comparación de la liberación de TFPI por la MMWH de la invención y la certoparina® después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg/kg. Los valores de TFPI también se dan en la Tabla 7.

La Figura 13 muestra una comparación de la respuesta de concentración de TFPI a diferentes dosis de MMWH en monos. Las barras de la izquierda representan una dosis de 500 µg/kg y las barras de la derecha representan una dosis de 1.0 mg/kg.

- 30 La Figura 14 describe el riesgo de insuficiencia renal de LMWH en función de su peso molecular por H. Schinzel (Vascular Care 2007, 12, 18-28).

La Figura 15 muestra el patrón de parámetros de coagulación en cáncer según lo investigado por A. K. Kakkar et al. (Lancet 1995, 346, 1004-5).

- 35 La Figura 16 muestra cómo, de acuerdo con R. S. Kastkuri et al. (J. Clin. Oncol. 2009, 27, 4834-4838), el factor tisular (TF) contribuye al crecimiento tumoral y la trombosis en pacientes con cáncer y la liberación de micropartículas TF-positivas por células tumorales, células sanguíneas y células endoteliales en la sangre desencadena el VTE.

La Figura 17 muestra una comparación del efecto antitrombótico in vivo de la heparina estándar y de baja afinidad por P. A. Ockelford et al. (Thrombosis Research 1982, 27, 679 - 690).

- 40 El beneficio del punto final global de las características hemostáticas de MMWH se basa en su actividad antitrombótica insuperable que está al menos parcialmente desacoplada de la tendencia inherente al sangrado. Ese perfil optimizado de riesgo-beneficio sorprendentemente abre el acceso sin precedentes a la prevención del VTE personalizado en cáncer con el régimen de dosis que se aplica de acuerdo con el riesgo predominante de trombosis o sangrado.

- 45 Sorprendentemente, la MMWH es, por lo tanto, más eficiente y también más segura que otras heparinas, especialmente porque las dosis sustancialmente más bajas (en peso y en base molar) son suficientes para producir efectos comparables a los de la UFH y LMWH.

- 50 Por cierto, el efecto antitrombina antFIIa integrado de 24 horas de la MMWH en los hombres asciende a 260% y 200% en comparación con LMWH (enoxaparina®) y UFH, respectivamente (Tabla 1, Figura 1 b). El llamado tiempo de trombina como la prueba de antFIIa más específica evidencia la superioridad única de las MMWH, lo mismo es cierto para el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), que mide cómo la trombina endógena está influenciada por las heparinas (Figura 2, 3). Para completar las extraordinarias propiedades anticoagulantes de MMWH, se realizaron experimentos complementarios en primates que subrayan el potencial de antFIIa maximizado único del producto (Figura 4, 5).

Tabla 1: Actividades *in vitro* de las tres heparinas

	aXa U/mg	aXa U/mg	Relación aXa/alla	Relación alla/aXa
MMWH 10,5	174,9 ¹	170,0 ¹	1,03	0,97
UFH	159,0 ²	159,0 ²	1,00	1,00
Enoxaparina®	199,9 ²	26,3 ²	3,80	0,26

¹ medido por el 1er estándar int para LMWH

² medido por el 4º estándar int. para UFH

5 La tarea principal consiste en elaborar las cualidades de MMWH que pueden cubrir las constelaciones fisiopatológicas caracterizadas por un alto riesgo combinado de trombosis y complicaciones de sangrado.

De este modo, se debe enfatizar en el espectro de los factores de impacto farmacológicos y clínico-terapéuticos dirigidos a la disociación crítica entre las influencias anticoaguladoras/antitrombóticas, por un lado, y el potencial de sangrado asociado, por el otro.

Los procedimientos de investigación aplicados son idénticos a los aplicados en EP 1 252 194 B1.

10 Para explicar las principales mediciones de resultado, la puntuación del coágulo es una medición integrada de la incidencia y el alcance de la trombosis inducida experimentalmente. Entonces, la actividad antitrombótica se expresa por la reducción de la puntuación del coágulo.

15 El otro enfoque metodológico utilizado se basó en el modelo de pérdida de sangre de la oreja de conejo por el cual la pérdida de sangre se evalúa mediante el recuento de eritrocitos en el baño de solución salina en el que se sumerge la oreja de conejo. El tiempo de sangrado modelo mide la duración del sangrado debido a una incisión estandarizada de la oreja de conejo, un procedimiento establecido y refinado en todo el mundo por J. Fareed (Chicago).

20 El MMWH para uso en el tratamiento de tromboembolismo venoso en cáncer se comparó con dos LMWH, a saber enoxaparina® y certoparina®. Los hallazgos detallados establecidos en las Figuras 6, 7 y 8 y las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 proporcionan pruebas consistentes de la sorprendente superioridad de MMWH sobre ambas LMWH con respecto tanto a la eficacia antitrombótica como a la tolerancia.

Tabla 2: Efectos antitrombóticos comparativos de enoxaparina®, MMWH y salina en un modelo de trombosis de Wessler modificado

Dosis (U/Kg)	Puntuación de coágulo		
	Enoxaparina®	MMWH	Solución salina
5	5,1	3,41	8,7
10	3,5	2,13	8,7
25	1,25	0	8,7
50	0	0	8,7

25 Tabla 3: Acciones antitrombóticas de la administración intravenosa de MMWH y enoxaparina® en un modelo de trombosis de conejo. Las diferencias entre enoxaparina® y MMWH son estadísticamente significativas a favor de este último y con respecto a las dosis de 5 U/kg ($p \leq 0,005$) y 25 U/kg ($p \leq 0,001$).

a) Efectos antitrombóticos de enoxaparina® intravenosa

Número de conejo	Puntuación de coágulo				
	Solución salina*	5 U/kg	10 U/kg	25 U/kg	50 U/kg
1	8,75	5,30	2,50	2,50	0
2	7,50	5,00	5,00	0,00	0
3	10,00	4,90	3,75	1,25	0
4	10,00	5,70	3,75	1,25	0

5	8,75	6,00	2,50	1,25	0
6	7,50	5,00	3,75	1,25	0
7	8,75	5,10	2,50	2,50	0
8	7,50	5,20	5,00	0,00	0
9	8,75	4,80	3,75	0,00	0
10	10,00	3,70	2,50	2,50	0
X $\pm$ S.D.	8,70 $\pm$ 1,20	5,10 $\pm$ 0,58	3,50 $\pm$ 0,99	1,25 $\pm$ 1,02	0 $\pm$ 0

b) Efectos antitrombóticos de MMWH intravenosa

Número de conejo	Puntuación de coágulo				
	Solución salina*	5 U/kg	10 U/kg	25 U/kg	50 U/kg
1	8,75	2,70	3,75	0	0
2	7,50	3,80	1,25	0	0
3	10,00	3,80	1,25	0	0
4	10,00	4,00	2,50	0	0
5	8,75	3,10	2,50	0	0
6	7,50	2,90	1,25	0	0
7	8,75	2,70	2,50	0	0
8	7,50	2,60	2,50	0	0
9	8,75	4,50	1,25	0	0
10	10,00	4,00	2,50	0	0
X $\pm$ S.D.	8,70 $\pm$ 1,20	3,41 $\pm$ 0,68	2,13 $\pm$ 0,84	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

5 Tabla 4: Acciones antitrombóticas de la administración subcutánea de MMWH y enoxaparina® en un modelo de trombosis de estasis de conejo. Las diferencias entre ambas heparinas son significativas con respecto a las dosis de 25 U/kg, 75 U/kg y 100 U/kg ($p < 0,05 - 0,01$).

a) Efectos antitrombóticos de enoxaparina® subcutánea

Conejo Número	Puntuación de coágulo					
	Solución salina*	25 U/kg	50 U/kg	75 U/kg	100 U/kg	250 U/kg
1	8,75	5,00	2,50	3,10	3,50	0
2	7,50	5,80	5,00	2,70	1,25	0
3	10,00	5,30	3,75	3,60	2,50	0
4	10,00	5,60	3,75	2,80	2,50	0
5	8,75	5,90	3,75	2,10	2,50	0
6	7,50	4,90	3,75	2,90	2,50	0
7	8,75	5,30	2,50	3,00	2,50	0
8	7,50	5,40	5,00	2,50	1,25	0
9	8,75	5,50	3,75	3,75	2,50	0

ES 2 951 152 T3

10	10,00	5,30	3,75	2,50	3,75	0
X ± S.D.	8,70 ± 1,20	5,40 ± 0,32	3,75 ± 0,83	2,90 ± 0,50	2,50 ± 0,83	0 ± 0

b) Efectos antitrombóticos de MMWH subcutánea

Conejo Número	Puntuación de coágulo					
	Solución salina*	25 U/kg	50 U/kg	75 U/kg	100 U/kg	250 U/kg
1	8,75	4,20	2,50	2,20	0	0
2	7,50	3,70	2,50	1,70	0	0
3	10,00	4,10	3,75	2,10	0	0
4	10,00	4,00	2,50	2,00	0	0
5	8,75	3,20	2,50	1,40	0	0
6	7,50	3,90	3,75	1,30	0	0
7	8,75	4,20	2,50	1,70	0	0
8	7,50	3,50	2,50	2,50	0	0
9	8,75	3,50	2,50	1,50	0	0
10	10,00	4,00	3,75	2,00	0	0
X ± S.D.	8,70 ± 1,20	3,83 ± 0,34	2,90 ± 0,60	1,84 ± 0,38	0 ± 0	0 ± 0

* Basado en la serie I.V.

Tabla 5: Sangrado debido a enoxaparina® y MMWH demostrado en un modelo de sangrado de la oreja de conejo.

El parámetro de prueba del tiempo de sangrado modelo es la duración del sangrado (segundos). Las diferencias entre ambas heparinas son estadísticamente significativas con respecto a las dosis de 250 U/kg ($p \leq 0,01$) y de 500 U/kg ($p \leq 0,001$).

a) Efectos del sangrado de enoxaparina® intravenosa (tiempo de sangrado modelo)

Conejo Número	Solución salina* [s]	100 U/kg [s]	250 U/kg [s]	500 U/kg [s]
1	96	170	399	867
2	86	168	333	999
3	99	243	367	1000
4	60	169	360	828
5	109	160	323	788
6	92	188	344	823
7	88	176	386	806
8	96	165	348	924
9	87	191	355	942
10	90	196	372	920
X ± S.D.	90,30 ± 12,68	182,60 ± 24,38	358,70 ± 23,32	889,70 ± 78,22

b) Efectos del sangrado de MMWH intravenosa (tiempo de sangrado modelo)

Conejo Número	Solución salina* [s]	100 U/kg [s]	250 U/kg [s]	500 U/kg [s]
1	96	156	366	388
2	86	165	289	555
3	99	230	234	434
4	60	165	257	589
5	109	182	367	423
6	92	167	245	468
7	90	178	256	488
8	88	180	299	525
9	101	158	309	456
10	98	162	321	532
X ± S.D.	91,90 ± 13,13	174,30 ± 21,57	294,30 ± 47,53	485,80 ± 63,69

Tabla 6: Evaluación del sangrado debido a MMWH y enoxaparina® en un modelo de pérdida de sangre de la oreja de conejo. Las diferencias entre ambas heparinas a favor de MMWH son significativas con respecto a las dosis cuyos efectos son diferentes de los valores basales, es decir, 250 U/kg ($P \leq 0,05$) y de 500 U/kg ($P \leq 0,001$). El parámetro de prueba controlado es RBC basado en el número total de eritrocitos en el fluido de inmersión (ver el procedimiento publicado en EP 1 252 194 B1).

5

a) Efectos del sangrado de enoxaparina® intravenosa

Conejo Número	Solución salina* RBCx10 ⁹ /L	25 U/kg RBCx10 ⁹ /L	50 U/kg RBCx10 ⁹ /L	100 U/kg RBCx10 ⁹ /L	250 U/kg RBCx10 ⁹ /L	500 U/kg RBCx10 ⁹ /L
1	0,08	0,13	0,14	0,10	0,28	0,44
2	0,09	0,09	0,12	0,09	0,25	0,46
3	0,06	0,10	0,12	0,14	0,26	0,36
4	0,10	0,12	0,14	0,12	0,23	0,28
5	0,12	0,08	0,10	0,12	0,22	0,28
6	0,09	0,14	0,10	0,10	0,29	0,33
7	0,10	0,13	0,12	0,14	0,21	0,38
8	0,10	0,12	0,13	0,13	0,27	0,40
9	0,11	0,11	0,14	0,15	0,25	0,42
10	0,10	0,10	0,12	0,13	0,24	0,32
X ± S.D.	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,37 ± 0,06

b) Efectos del sangrado de MMWH intravenosa.

Conejo Número	Solución salina* RBCx10 ⁹ /L	25 U/kg RBCx10 ⁹ /L	50 U/kg RBCx10 ⁹ /L	100 U/kg RBCx10 ⁹ /L	250 U/kg RBCx10 ⁹ /L	500 U/kg RBCx10 ⁹ /L
1	0,08	0,06	0,13	0,13	0,17	0,25
2	0,09	0,10	0,10	0,14	0,19	0,22
3	0,12	0,10	0,10	0,11	0,20	0,26
4	0,10	0,13	0,15	0,15	0,18	0,23
5	0,13	0,14	0,14	0,10	0,15	0,21
6	0,12	0,14	0,16	0,11	0,10	0,24
7	0,08	0,14	0,14	0,14	0,11	0,27
8	0,10	0,10	0,15	0,16	0,12	0,29
9	0,10	0,08	0,13	0,18	0,14	0,28
10	0,10	0,12	0,15	0,18	0,18	0,25
X ± S.D.	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,03	0,17 ± 0,4	0,25 ± 0,03

El marco experimental para la prueba de la actividad antitrombótica de MMWH se asemeja al patrón fisiopatológico de la trombosis sintomática avanzada como típica para las neoplasias malignas. En efecto, los experimentos se hallan en el rango de trombogénesis manifiesta reflejada por una trombosis desarrollada que va más allá de la etapa de mera hipercoagulación, en la cual la generación de trombina y su descomposición todavía están en equilibrio.

En esencia, los resultados en términos de efectividad y tolerancia dan razones verificables para la relación beneficio-riesgo aumentada de la MMWH con respecto a la LMWH, lo que allana el camino para un mejor manejo del VTE en cáncer. La separación de la acción antitrombótica de MMWH de su influencia después del sangrado, es decir, el impacto diferencial sobre las medidas de resultado en comparación con la enoxaparina® (ver la Figura 6 versus la Figura 7) es de significancia fundamental.

La conclusión es total. Con respecto a la eficacia anticoagulante/antitrombótica más débil de la enoxaparina®, el aumento de intensidad de sangrado asociada solo se puede deber a moléculas no anticoagulantes, sin embargo, inductoras de sangrado.

Por cierto, la tolerancia superior sorprendentemente extraordinaria de MMWH se basa obviamente en la exclusión de este tipo de moléculas dañinas con el efecto de que el sangrado se reduce a pesar del mayor impacto anticoagulante/antitrombótico.

La relación riesgo-beneficio doblemente mejorable atribuible a MMWH, es decir, la combinación de una eficacia antitrombótica aumentada con una intensidad de sangrado reducida ofrece un acceso sorprendente y sin precedentes a la medicina personalizada en el tratamiento de VTE en cáncer. La relación riesgo-beneficio mejorada permite un régimen de dosis diferenciado de acuerdo con si el riesgo de VTE o sangrado se considera dominante.

El principio generalmente aceptado en el desarrollo de fármacos antitrombóticos estipula que los estándares de eficacia y tolerancia establecidos para la enoxaparina® LMWH de referencia se deben observar meticulosamente.

Así pues, se llevó a cabo un procedimiento biométrico especial para comparar ambas heparinas: Por lo tanto, se realizó un procedimiento biométrico especial para comparar ambas heparinas: la eficacia antitrombótica del MMWH y la enoxaparina® se definieron en términos de dosis equi-tolerable y los efectos de sangrado en términos de los equi-efectivos (antitrombóticos).

Por consiguiente, se establecieron curvas de regresión de acuerdo con el informe del Prof. Fareed relacionadas con la puntuación del coágulo, el tiempo de sangrado y la pérdida de sangre, lo que lleva a:

1. Dosis equi-efectivas de acuerdo con el modelo de puntuación de coágulo:

Dosis de MMWH = 0,56 de dosis de enoxaparina®

2. Dosis equitolerables de acuerdo con el modelo de pérdida de sangre:

Dosis de MMWH = 1,78 dosis de enoxaparina®,

y según el modelo de tiempo de sangrado:

Dosis de MMWH = 1,58 de dosis de enoxaparina®

De acuerdo con este análisis, la dosis terapéutica de MMWH se puede aumentar en 58-78% o disminuir en 44% en comparación con enoxaparina® sin cortes en la tolerancia o la eficacia, respectivamente, en comparación con la heparina de referencia.

Por lo tanto, la MMWH está provista de una reserva farmacodinámica única que se movilizará en beneficio de poblaciones objetivo especiales, por ejemplo, para pacientes con problemas de hemorragia anticipados o con un riesgo excesivo de trombosis de acuerdo con la puntuación de Caprini. Al final, la tendencia moderna a la medicina personalizada en tumores malignos se extenderá al campo de la profilaxis y terapia antitrombótica.

Como se ha mencionado anteriormente, la fibrina restringe la acción anticoagulante de la heparina no fraccionada (UFH) conocida en la técnica anterior. MMWH, sin embargo, debido a su perfil molecular de corte agudo (Figura 1), es decir, por la exclusión de moléculas de cadena larga, no está sujeto a este tipo de limitación de su acción anticoagulante. Como se ha hallado por P.J. Hoog et al. (J. of Biological Chemistry 1990, 265, 241-246), las especies de heparina de peso molecular menor a 11,2 kD son mucho menos efectivas para promover la unión de la trombina a la fibrina que las de alto peso molecular.

La MMWH se presta a superar el dilema terapéutico de la trombosis avanzada y sintomática (figura 9): Por un lado, su perfil molecular no promueve la unión de la trombina a la fibrina, por el otro su actividad anti-trombina es lo suficientemente alta, por cierto la más alta entre las heparinas. (Figura 1). El potencial farmacodinámico de MMWH en el VTE sintomático sobre todo, forma parte de su pertinencia específica en cáncer.

Como se mencionó anteriormente, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) contribuye significativamente (aproximadamente un tercio) al potencial anticoagulante de la heparina. La participación contributiva de TFPI parece ser aún más importante, debido a que su liberación dependiente de heparina en tumores malignos se ha aumentado específicamente. (Figura 10) Por lo tanto, se puede prever un sinergismo antitrombótico acentuado sobre la base del reclutamiento de ese mecanismo de defensa complementario por MMWH.

Se le da importancia a una investigación experimental-clínica. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado múltiple en 16 sujetos masculinos sanos con resultados únicos. La MMWH produce una concentración 2 veces mayor de TFPI libre de portador (AUC 0-24h) en comparación con la enoxaparina®, la dosis basada en gravimetría de esta última es 1,7 veces mayor (Figura 11). Tal diferenciación entre diversas heparinas nunca se informó antes.

Con el fin de corroborar el fundamento relacionado con TFPI, se realizó una comparación animal-experimental adicional con la certoparina® LMWH (MW 4.2 a 6.2 kD), la dosis gravimétrica aplicada es de 1 mg/kg. (Figura 12, Tabla 7). Es un régimen de dosis que corresponde al de enoxaparina® y certoparina® en el tratamiento de VTE.

Tabla 7: Estudio comparativo de la liberación de TFPI por MMWH y certoparina®

Tiempo (min)	TFPI (Ng/ml)	
	Certoparina	MMWH
0	8,1 ± 1,3	8,5 ± 1,3
5	68 ± 6	110 ± 9
15	43 ± 4	87 ± 8
30	29 ± 3	81 ± 8
60	16 ± 3	57 ± 6
120	11 ± 3	26 ± 4
360	9 ± 3	8,4 ± 3
720	8 ± 2	8,1 ± 2

La sorprendente superioridad de MMWH sobre LMWH solo se puede clasificar como excepcional. A este respecto, un ensayo comparativo sobre UFH y gammaparina (MW 4,7 a 5,7 kD) llevado a cabo por M. Quim et al. (Thromb Res 2007, 119, página 653-61) puede valer la pena mencionar sin que se noten diferencias significativas en términos de liberación de TFPI entre los dos agentes.

Para completar la documentación pertinente de MMWH, se estudió su impacto en la liberación de TFPI en primates, que connota la farmacocinética dependiente de la dosis en los hombres (Figura 13). Se puede concluir que la MMWH de la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de VTE en cáncer.

- 5 Más aún, se deben buscar razones plausibles para la disociación observada entre la efectividad de la MMWH y la tendencia inherente al sangrado, como se demostró anteriormente. Si la actividad y tolerancia antitrombótica (ausencia de complicaciones de sangrado) se asociaron en forma inversa e invariable, no era concebible que la primera se pudiera intensificar sin tener en cuenta la segunda. Tal asociación, sin embargo, no es regular.

- 10 El fundamento central del espectro molecular estrecho de MMWH implica la exclusión completa de la fracción de bajo peso molecular, es decir, las grandes cantidades de LAM asociadas. Lo que le da a esta investigación un significado expresivo es que la relación de HAM/LAM en la especie experimental de heparina en comparación con la UFH que corresponde exactamente a la de la enoxaparina®. De no menor importancia que la reducción de LAM, parece ser la exclusión de la fracción de cadena larga (MW mayor de 12 kD) de heparina porque también ejerce efectos prohemorrágicos.

- 15 Estas son las razones detalladas y plausibles para el perfil molecular de corte agudo de MMWH con el beneficio de una actividad anticoagulante no paralela, sin lastre de moléculas perjudiciales.

En esencia, se ofrece una explicación adicional significativa para la elevada relación riesgo-beneficio de MMWH que se origina esencialmente en la exclusión doble de especies moleculares prohemorrágicas del espectro molecular de MMWH.

- 20 La MMWH, en agudo contraste con las LMWH, se presta al control de APTT si se considera necesario para garantizar la seguridad y efectividad en entornos hemostáticos complejos, por ejemplo, en cuidados intensivos y neoplasias malignas avanzadas con alteraciones del sistema de coagulación.

Por cierto, más allá de su función en casos críticos, el APTT incluso puede servir para potenciar la efectividad antitrombótica básica de la MMWH, una posibilidad principalmente cerrada a la LMWH.

- 25 Entonces, el APTT parece un instrumento de laboratorio para complementar las cualidades genuinas de MMWH en tumores malignos, lo que una vez más respalda su posición excepcional entre las heparinas.

Y por último, pero no menos importante, hay otra diferencia en relación con la LMWH. La MMWH se puede neutralizar total e instantáneamente con protamina, que parece ser de gran importancia en las complicaciones de sangrado potencialmente mortales en cáncer, y tal procedimiento requiere el control del APTT.

- 30 El núcleo de la presente invención es la MMWH para uso en el tratamiento de tromboembolismo venoso en cáncer, particularmente cáncer complicado por enfermedad renal.

La MMWH preferida para uso en el tratamiento de cáncer complicado por enfermedad renal está bajo auspicios favorables: MMWH no está sujeta a bioacumulación. El motivo de esa ventaja farmacocinética, compartida con la UFH, proviene del hecho de que las heparinas con algunas moléculas más grandes en su mayoría se eliminan del organismo por mecanismos extrarrenales que no implican un riesgo significativo de bioacumulación en la sangre (Figura 14).

- 35 La combinación frecuente de un mayor riesgo de VTE y hemorragia favorece su uso en la insuficiencia renal de cualquier patogénesis. Por cierto, no hay advertencias o contraindicaciones que surjan en la insuficiencia renal grave como en el caso de las LMWH, y que no se deben considerar reducciones de la dosis. Sorprendentemente, MMWH es incluso superior a dalteparina® y tinzaparina® porque está completamente desprovista de cadenas cortas de heparina que se acumulan fácilmente.

40

REIVINDICACIONES

1. Heparina de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio de más de 9 kD y menos de 12 kD para uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en cáncer.
 2. Heparina de peso molecular medio de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del tromboembolismo venoso en el cáncer complicado con enfermedad renal.
- 5

Fig. 1a

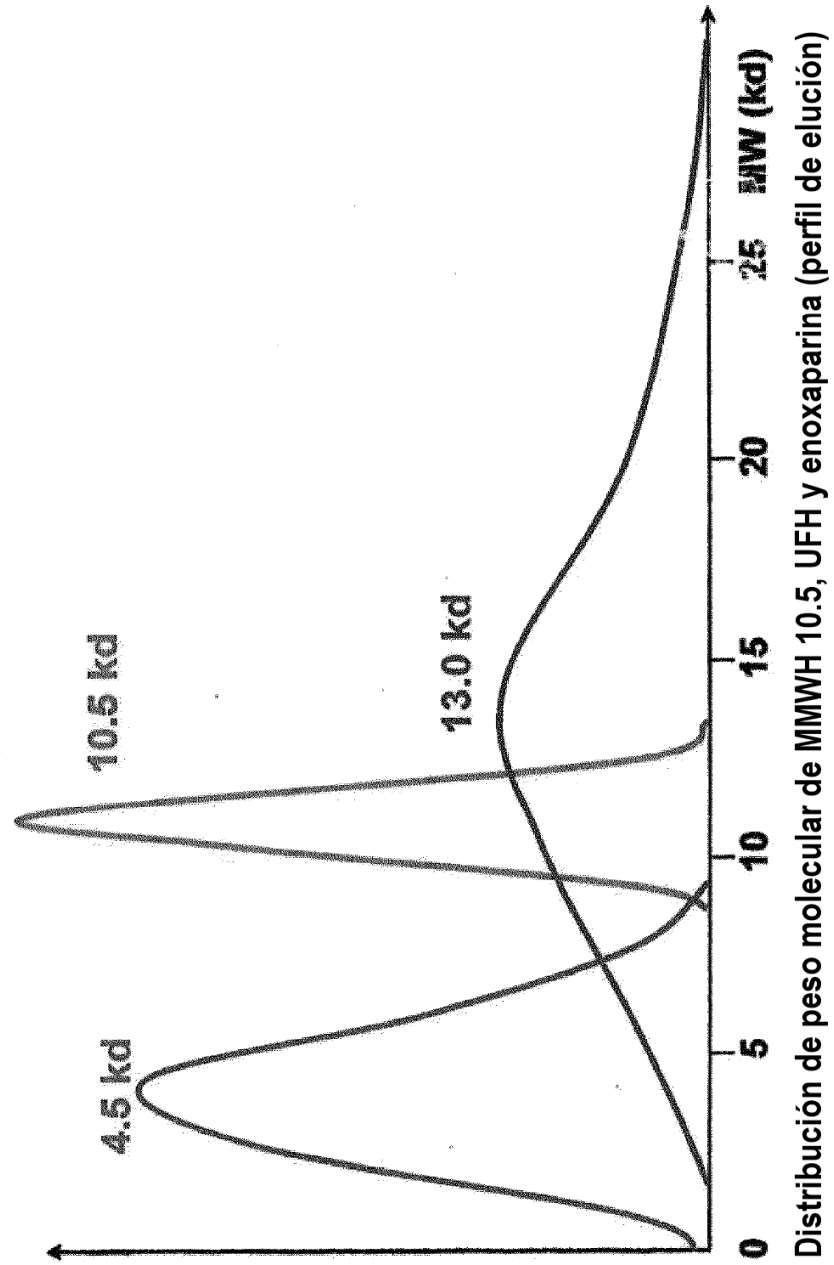


Fig. 1b

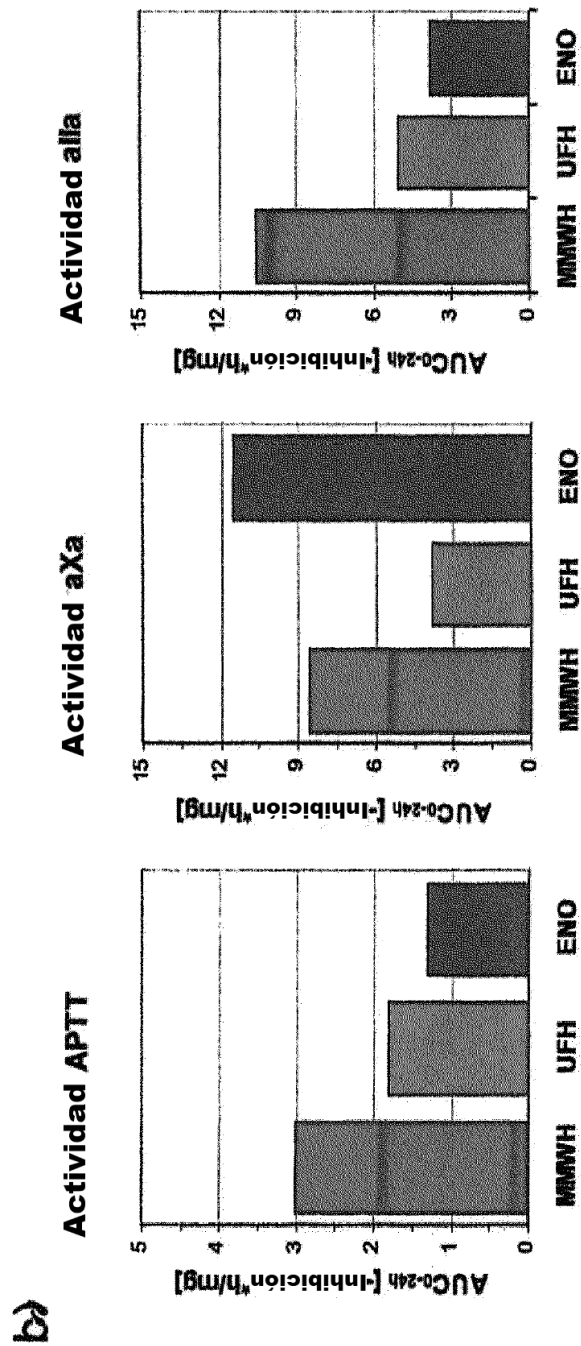


Fig. 2

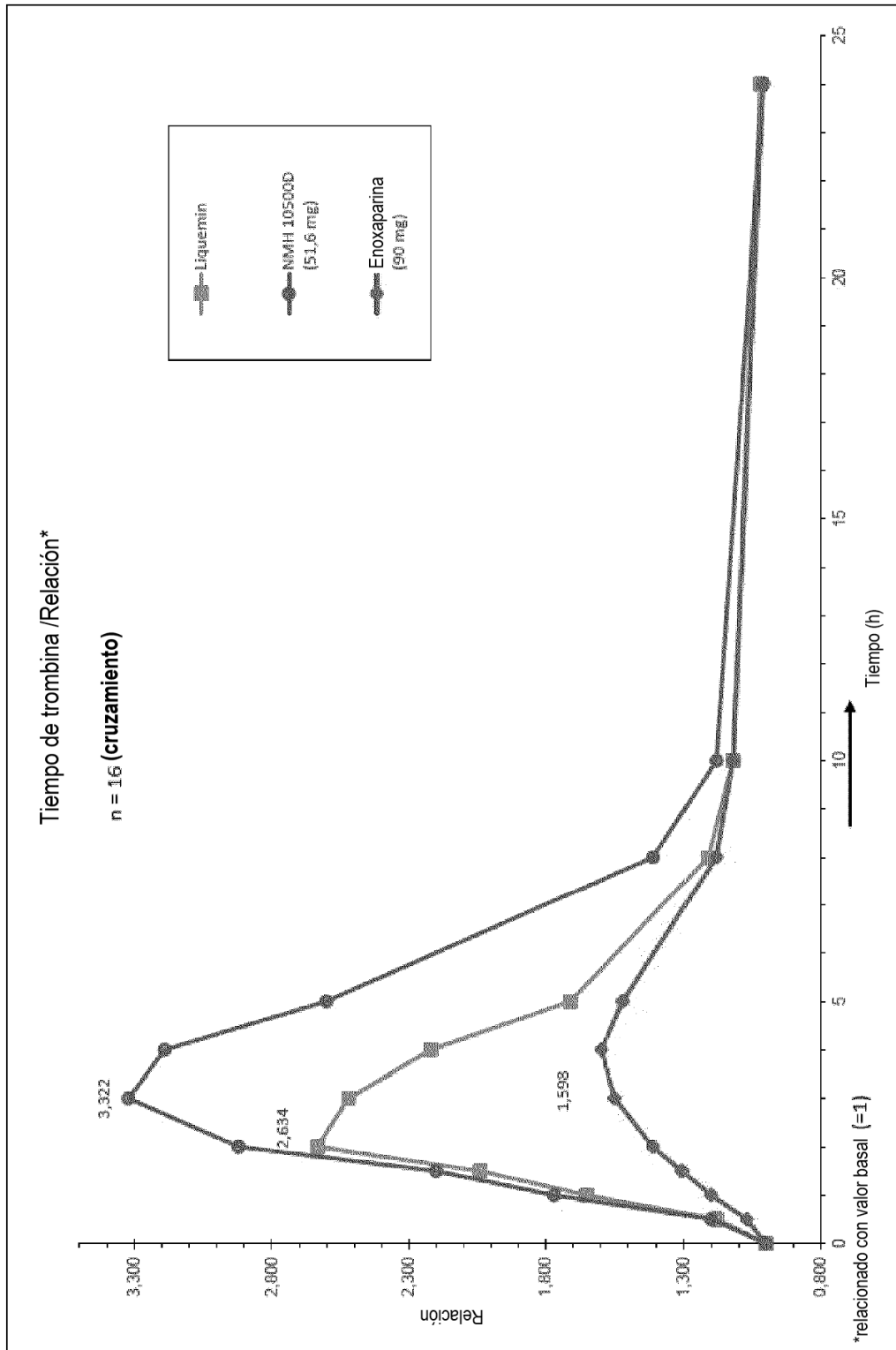


Fig. 3

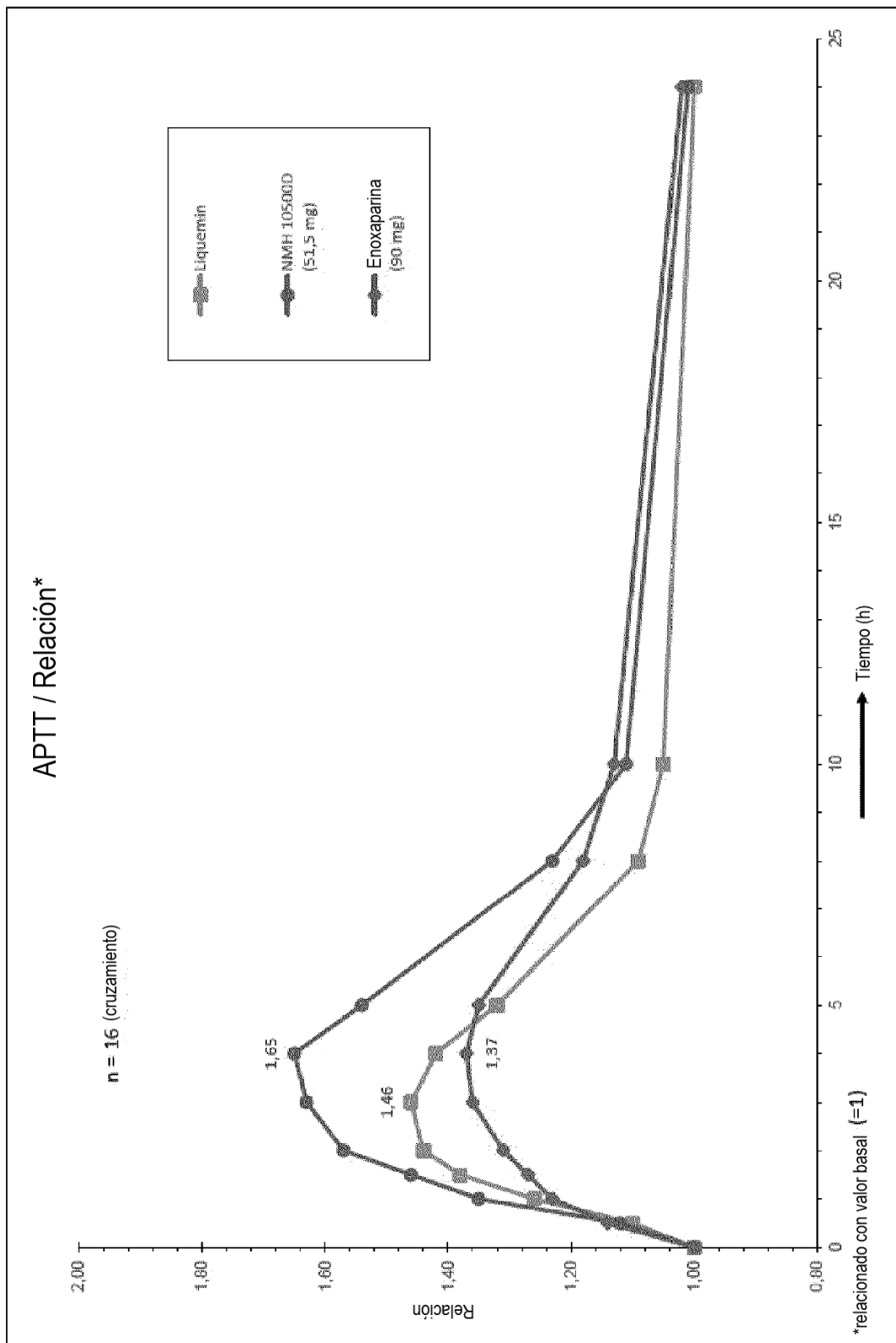


Fig. 4

Análisis Ex Vivo de primates tratados con heparina de peso molecular medio

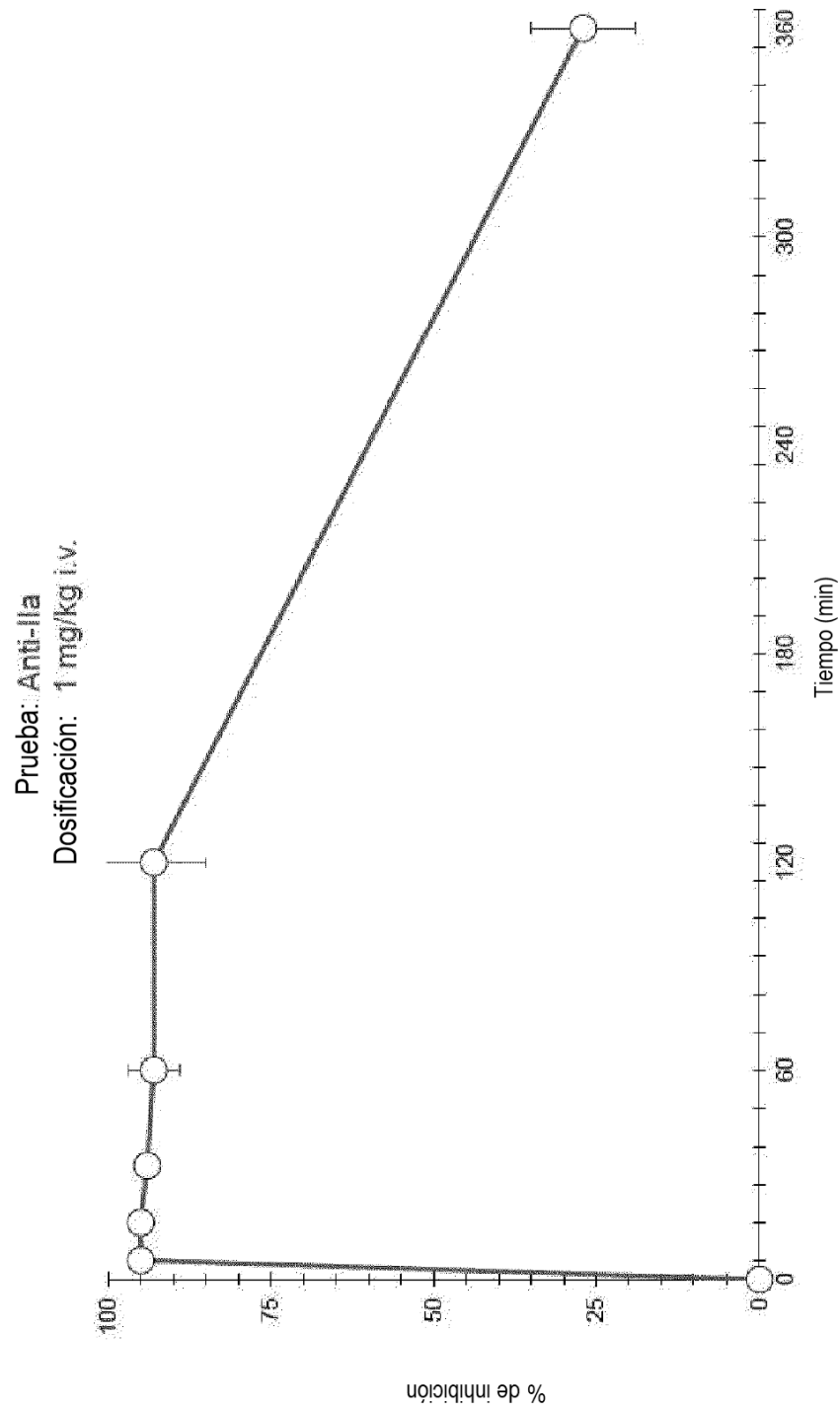


Fig. 5

Análisis Ex Vivo de primates tratados con heparina de peso molecular medio

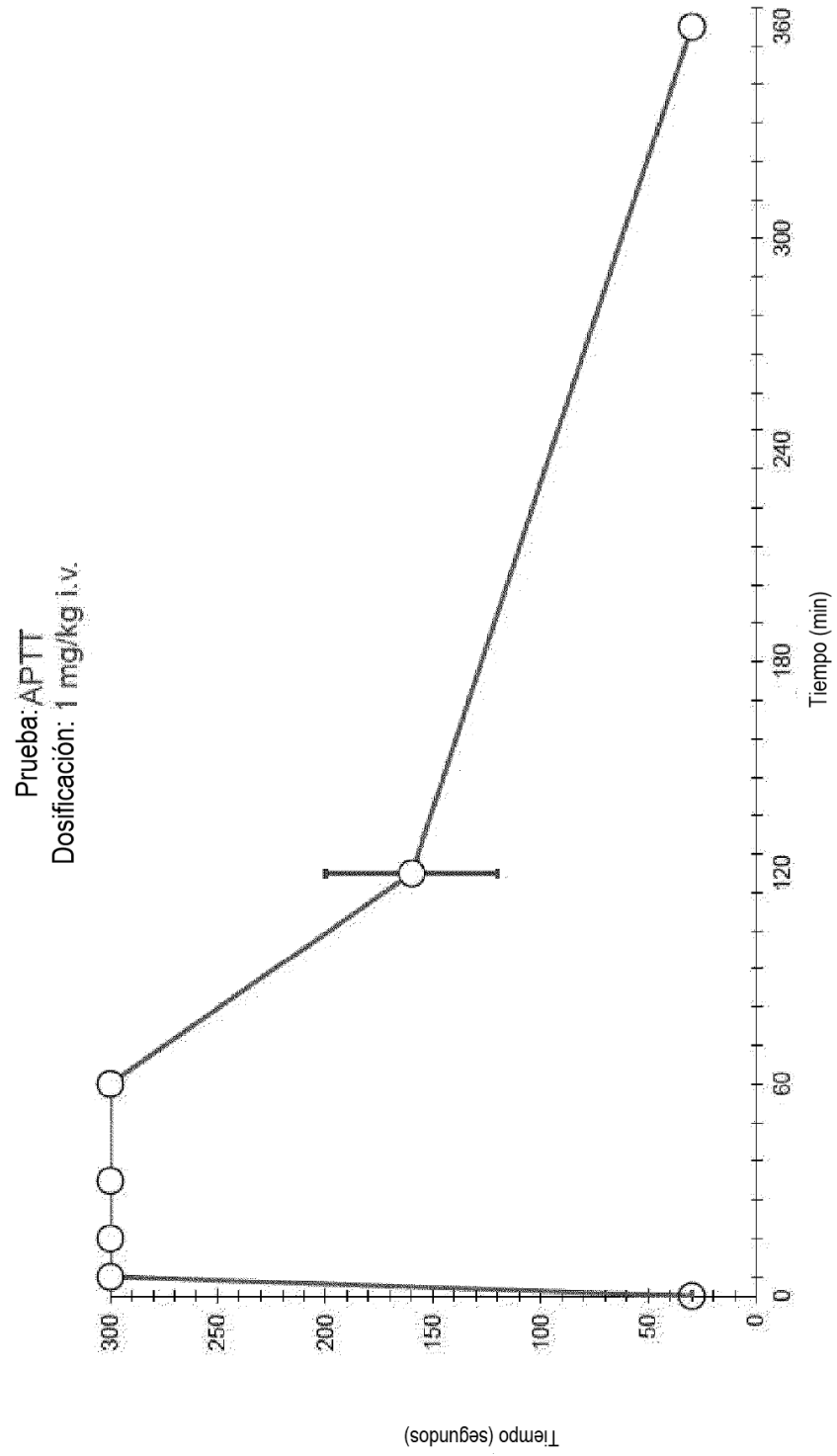


Fig. 6

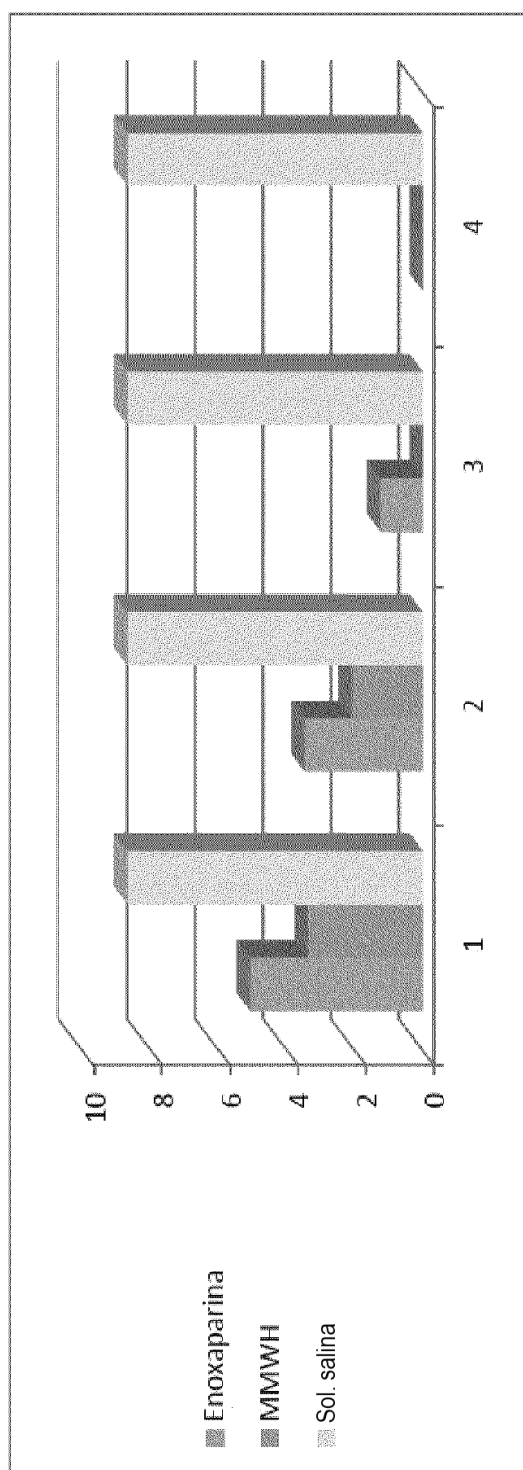


Fig. 7

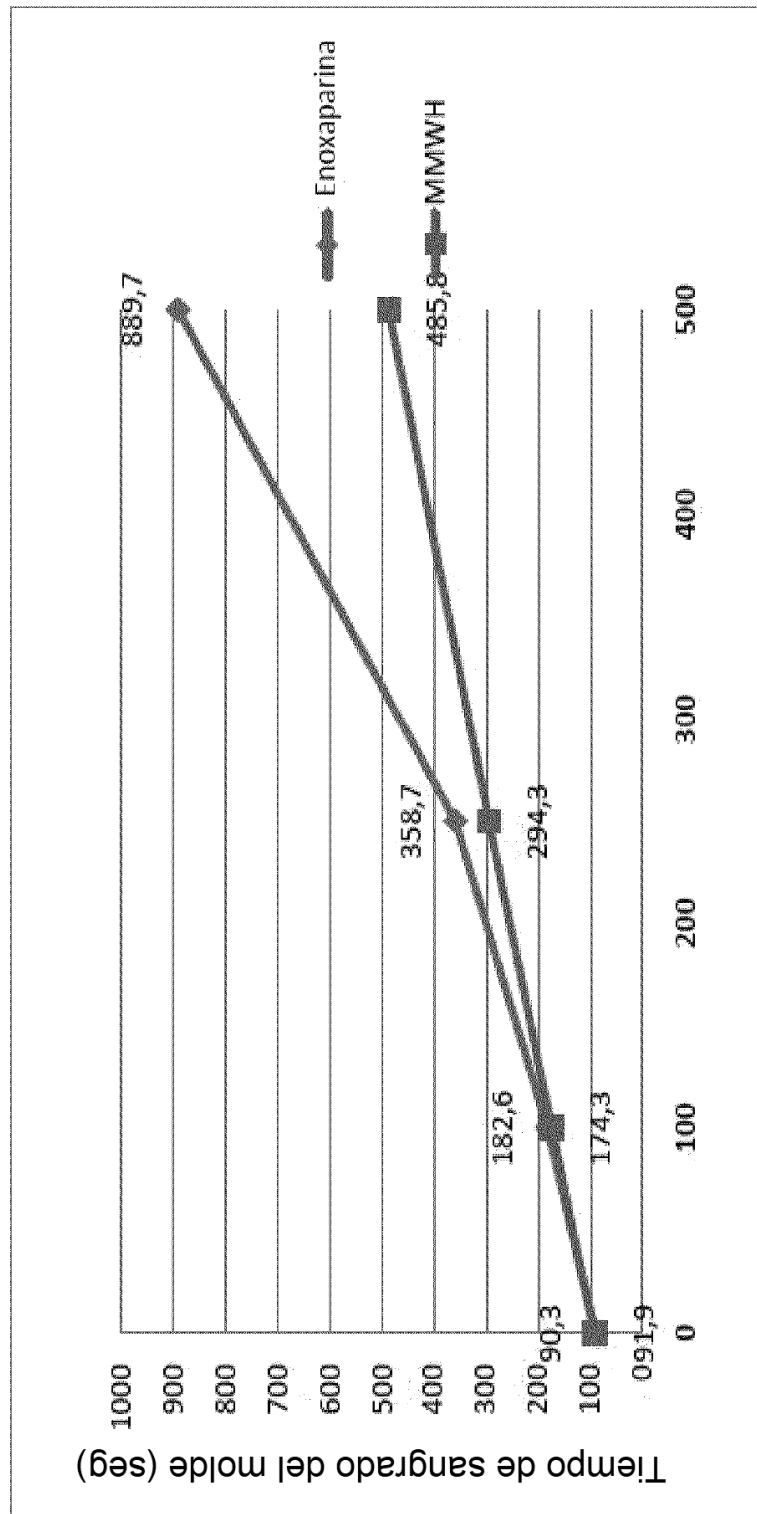


Fig. 8

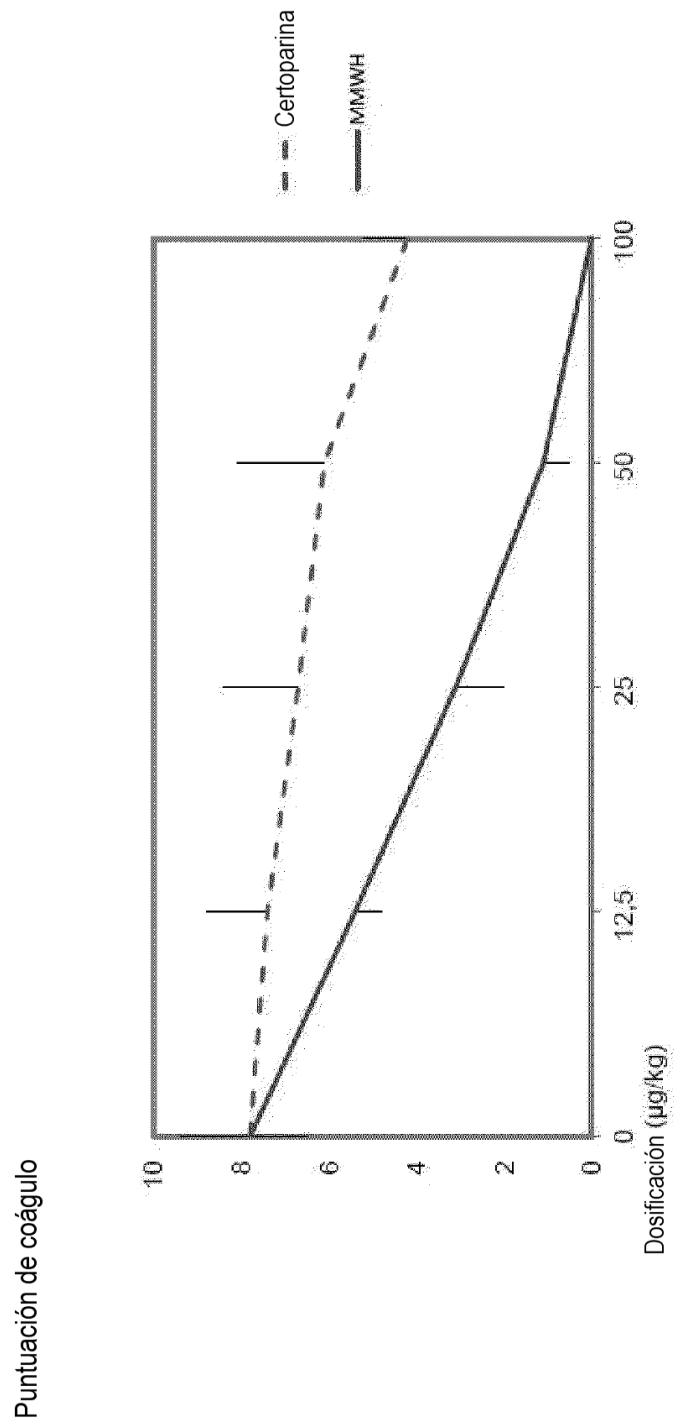


Fig. 9

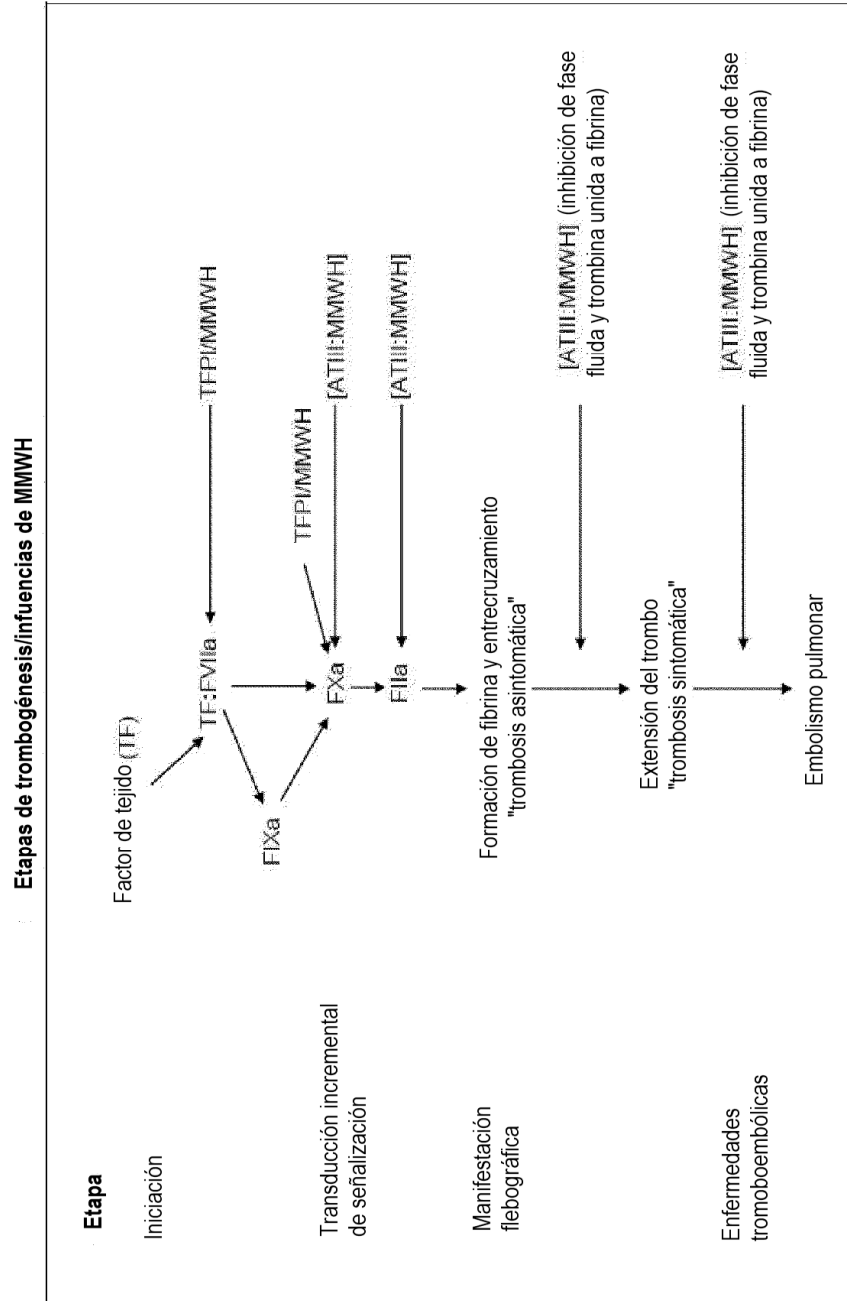


Fig. 10

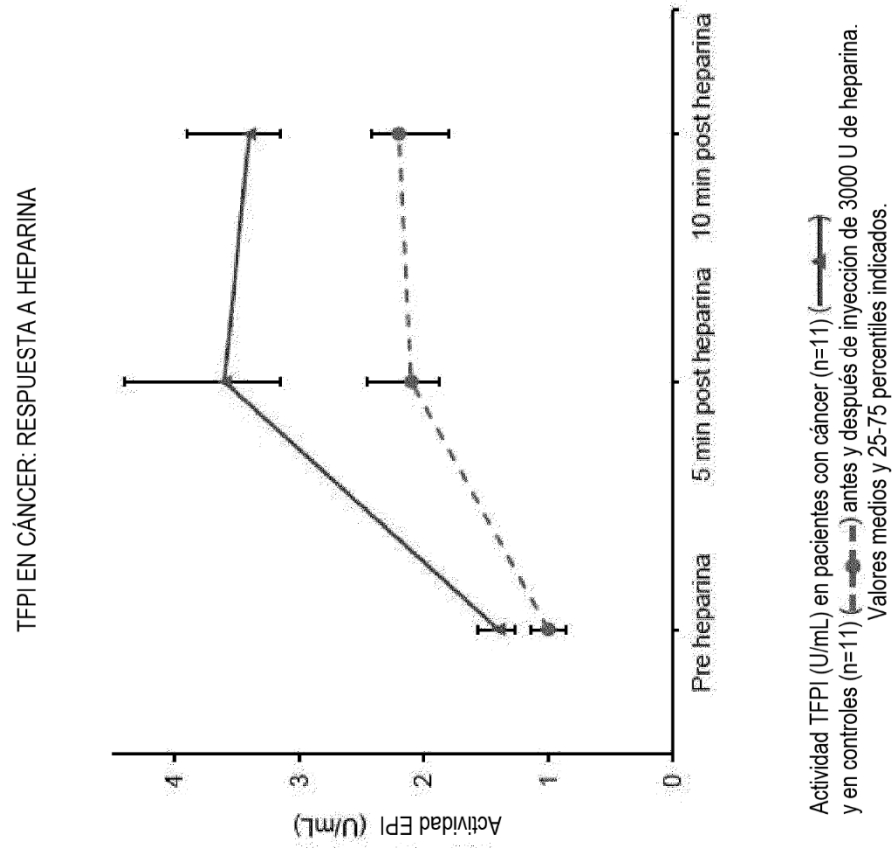


Fig. 11

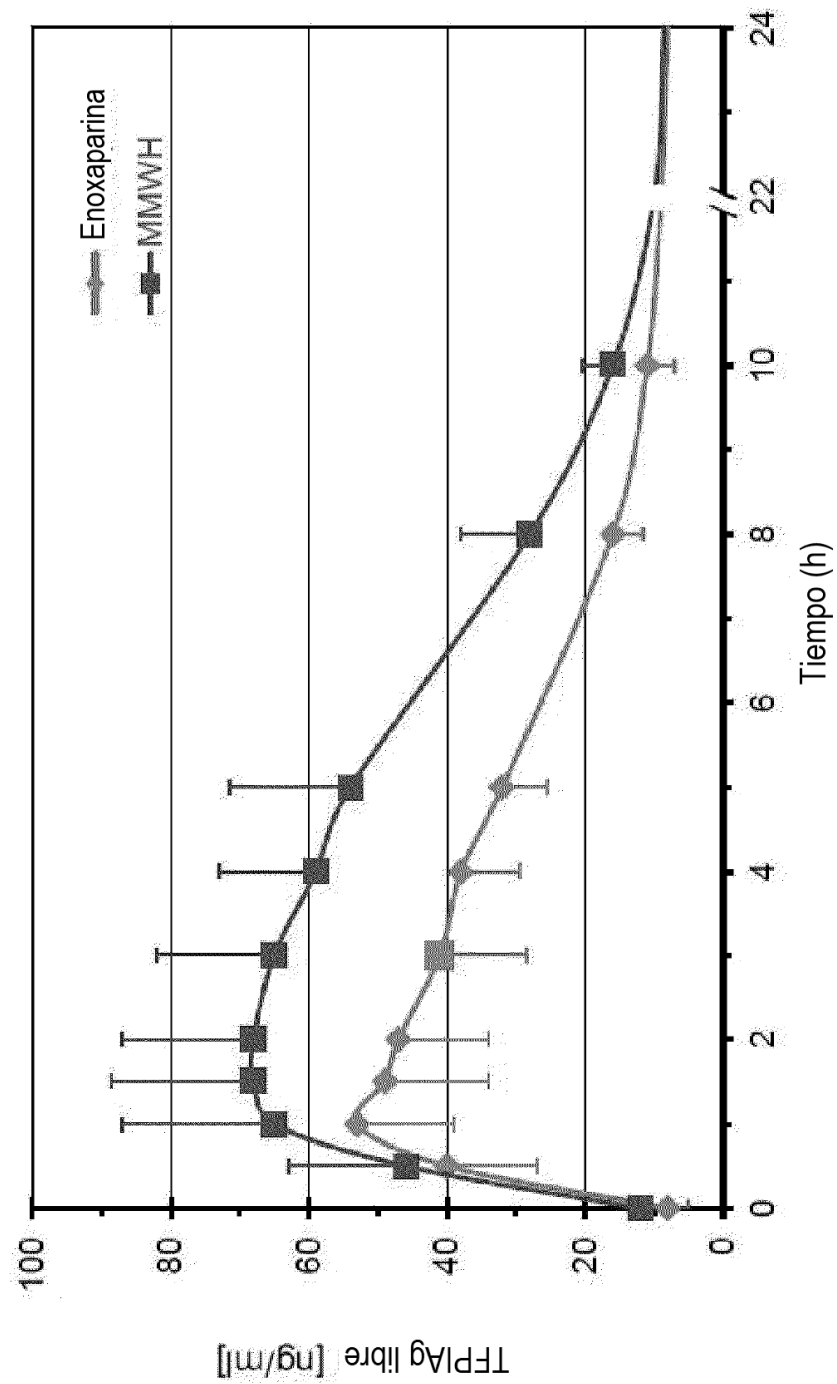


Fig. 12

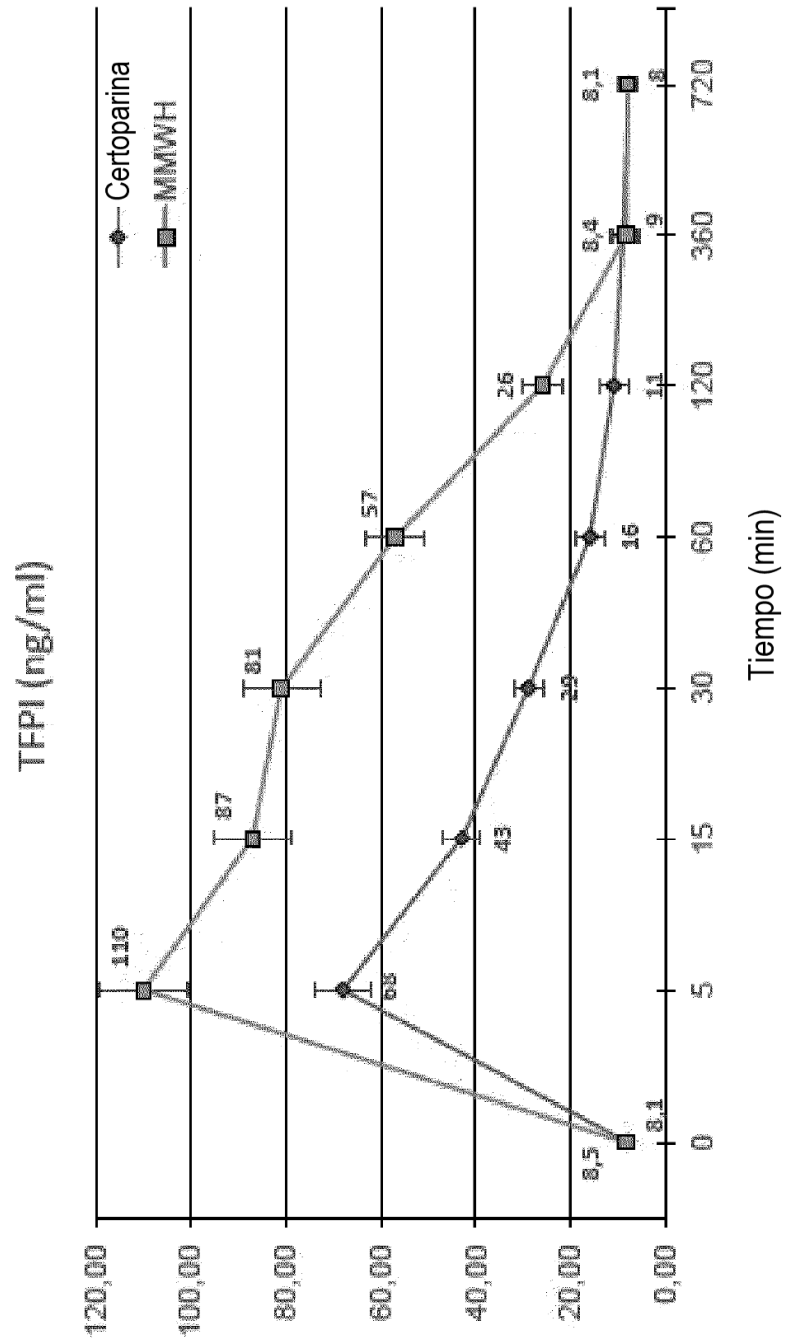


Fig. 13

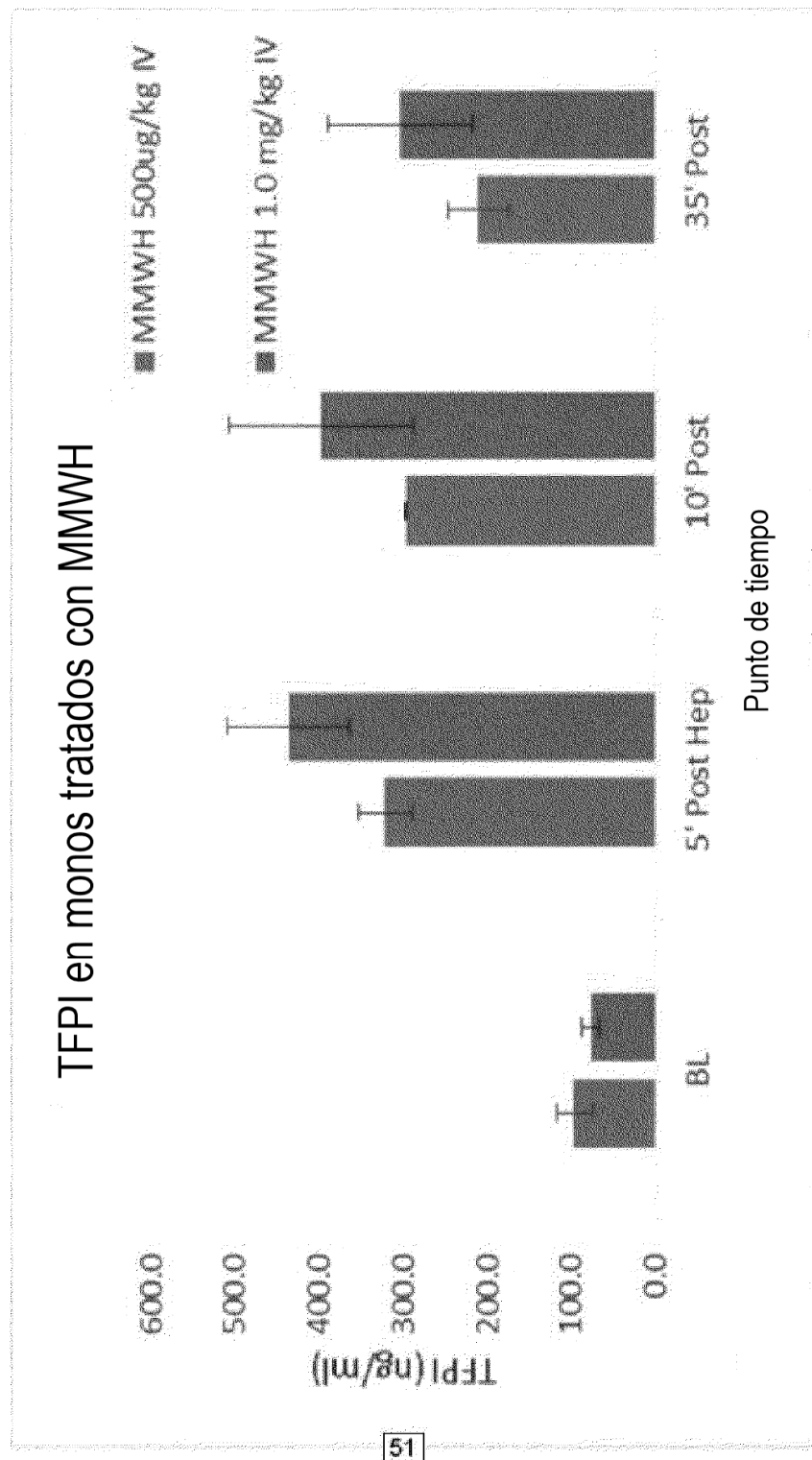


Fig. 14

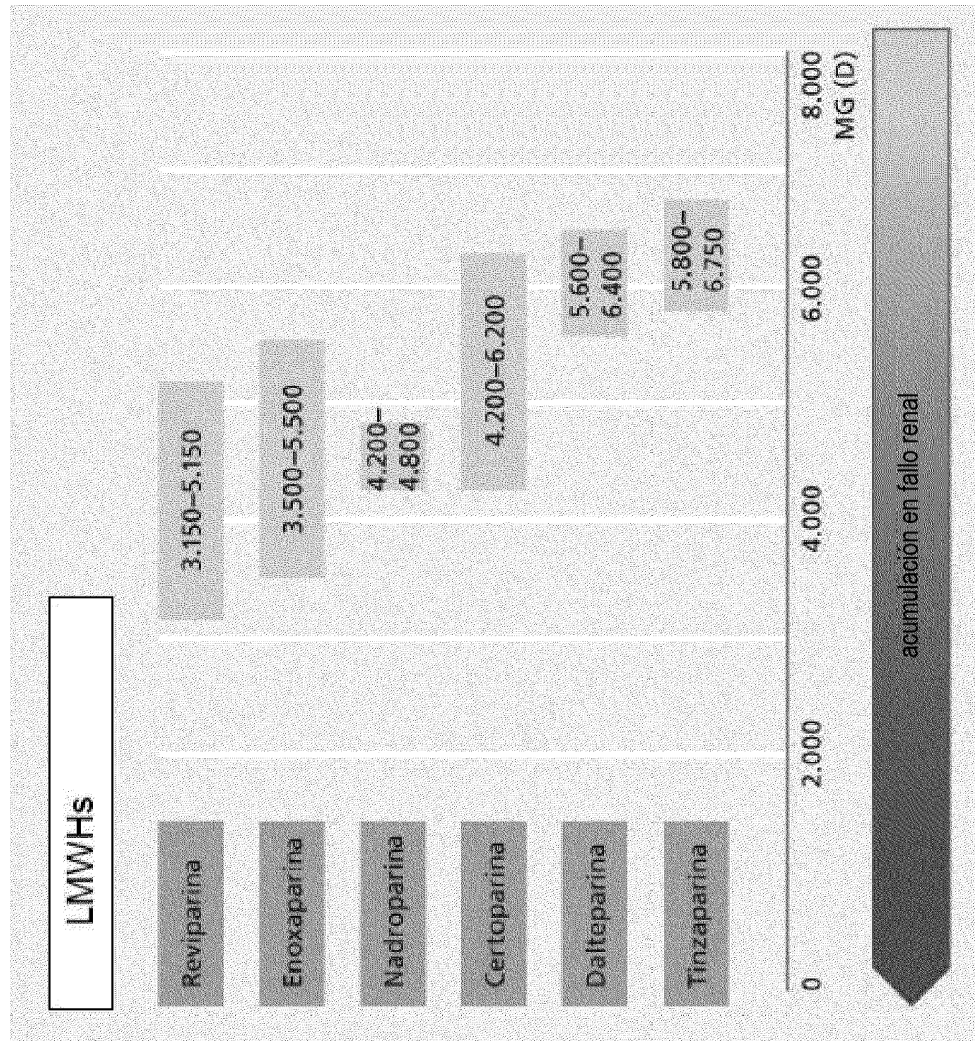


Fig. 15

Patrón de parámetros de coagulación en enfermedades malignas

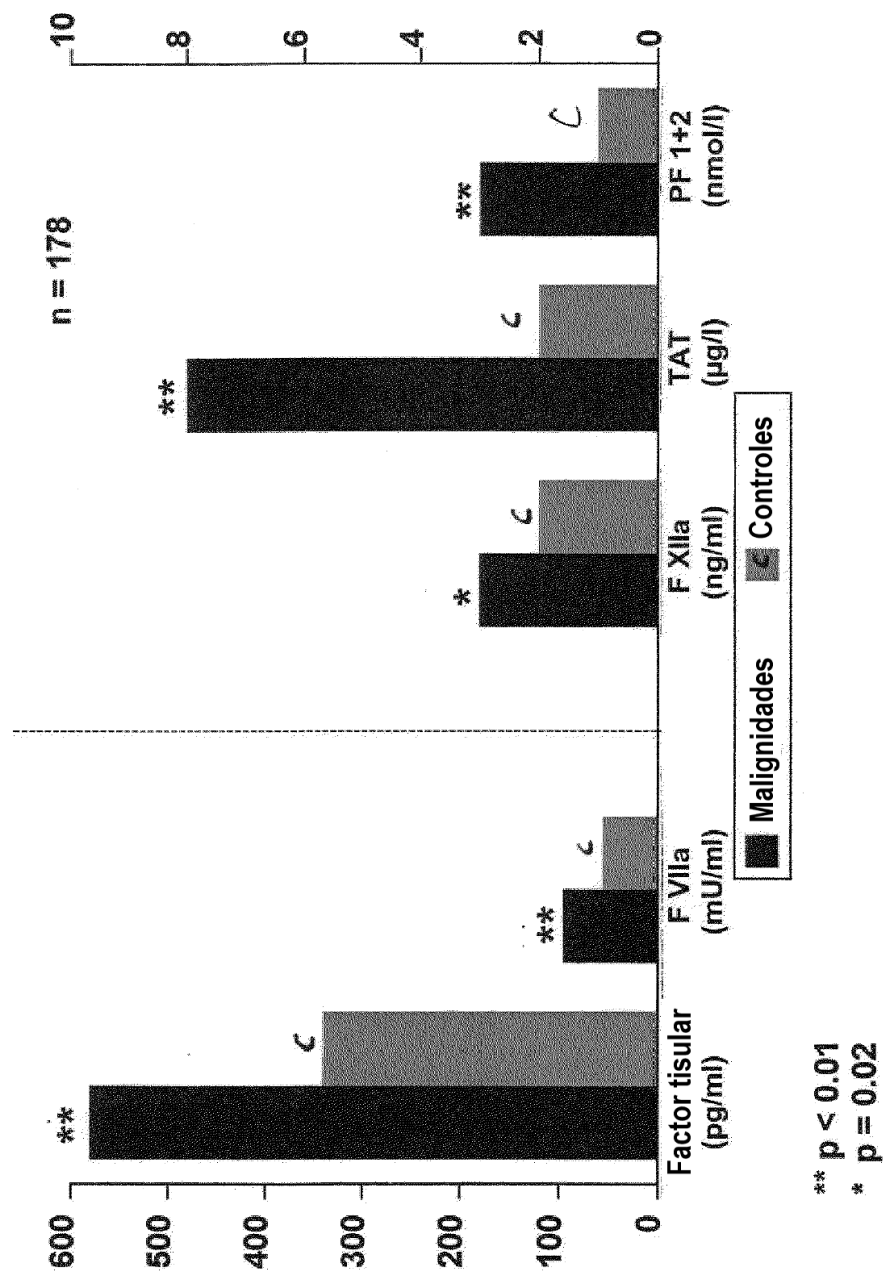


Fig. 16

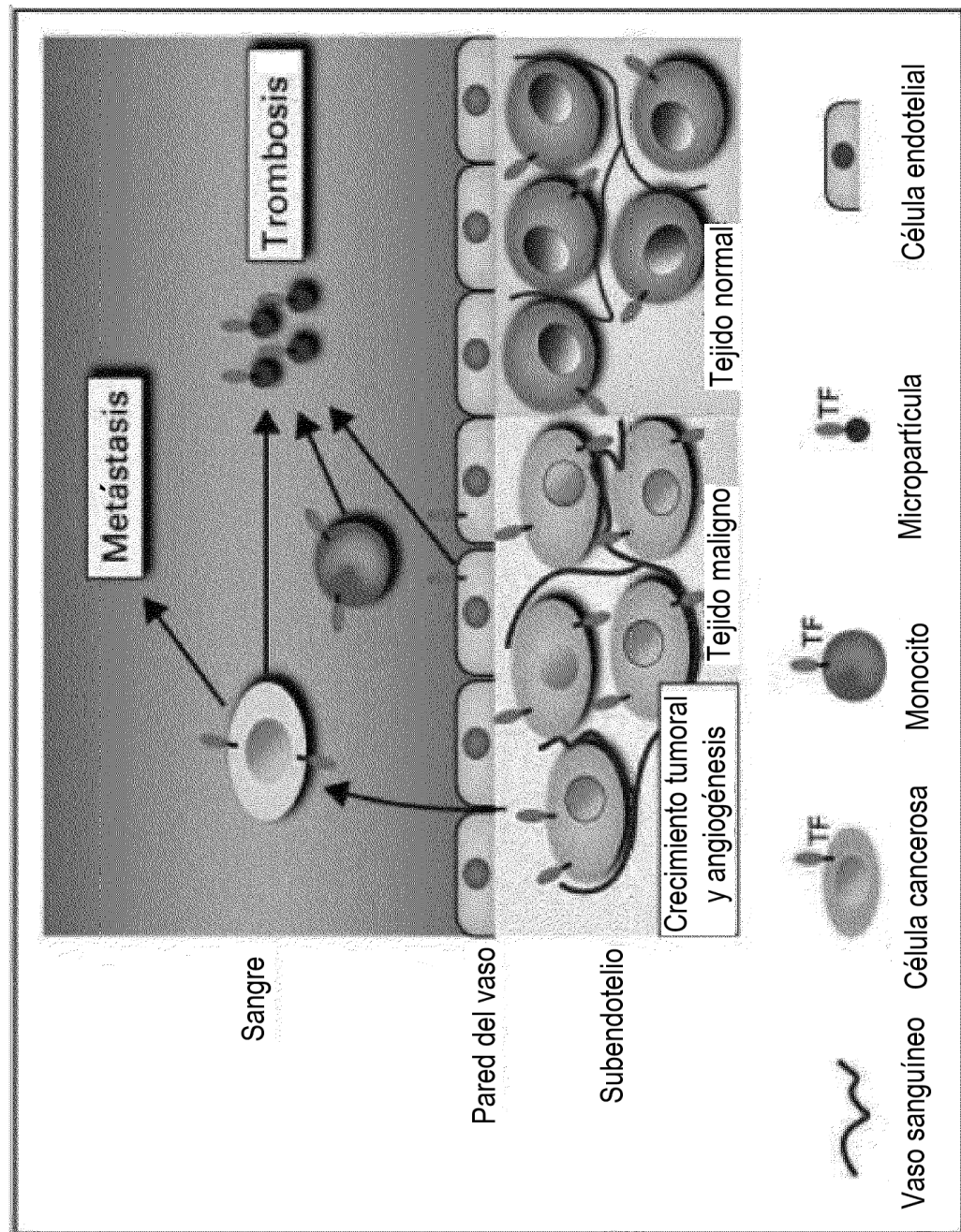


Fig. 17

