

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
4 mars 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/017987 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 35/78, 38/16, A61P 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002570

(22) Date de dépôt international : 25 août 2003 (25.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/10560 26 août 2002 (26.08.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SOCI-  
ETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-  
PLICATIONS SCIENTIFIQUE (S.C.R.A.S.) [FR/FR];  
42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FERRAN-  
DIS, Eric [FR/FR]; 74, avenue Guy de Coubertin, F-78470  
Saint Rémy les Chevreuse (FR). TENG, Beng, Poon  
[FR/FR]; 6, chemin de la Grange, F-91190 Gif-sur-Yvette  
(FR). SOHIER, Christine [FR/FR]; 30, rue des Aubuis,  
Les Fourneaux, F-37390 Saint Roch (FR). THURIEAU,  
Christophe [FR/FR]; 10, bld Emile Augier, F-75116 Paris  
(FR).

(74) Mandataire : BOURGOIN, André; Beaufour Ipsen -  
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue  
Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 22 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: HETEROCARPIN, A PLANT-DERIVED PROTEIN WITH ANTI-CANCER PROPERTIES

(54) Titre : L'HETEROCARPINE, UNE PROTEINE D'ORIGINE VEGETALE AUX PROPRIETES ANTICANCEREUSES

(57) Abstract: The invention relates to a plant-derived protein with anti-cancer properties which binds the human growth hormone-releasing hormone (hGHRH). Said protein, which is obtained from the *Pilocarpus Heterophyllus* plant, is particularly adapted for preparing a medicament that is intended for the treatment of cancers for which growth is dependant on the GHRH growth factor and, in particular, for preparing a medicament that is intended for the treatment of cancers including small cell lung cancer and breast cancer.

(57) Abrégé: L'invention concerne une protéine d'origine végétale aux propriétés anticancéreuses qui fixe le GHRH humain (*human Growth Hormone releasing hormone* ou hormone libératrice d'hormone de croissance humaine). Cette protéine, obtenue à partir de la plante *Pilocarpus Heterophyllus*, est particulièrement adaptée pour préparer un médicament destiné à traiter les cancers dont la croissance est dépendante du facteur de croissance GHRH, et notamment pour préparer un médicament destiné à traiter un cancer choisi parmi le cancer du poumon à petites cellules et le cancer du sein.

WO 2004/017987 A3

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/FR 03/02570

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K35/78 A61K38/16 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SEQUENCE SEARCH, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| E          | WO 02 068461 A (THURIEAU CHRISTOPHE ;FERRANDIS ERIC (FR); TENG BENG POON (FR); SOD) 6 September 2002 (2002-09-06)<br>* voir revendications et page 2 lignes 1-26 * | 1,2                   |
| A          | WO 95 16707 A (SCHALLY ANDREW VICTOR ;UNIV TULANE (US); ZARANDI MARTA (US)) 22 June 1995 (1995-06-22)<br>* voir revendications *                                   | 1-5                   |

Further documents are listed in the continuation of box C.       Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

|   |   |
|---|---|
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | *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   |
| *E* earlier document but published on or after the international filing date  | *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  |
| *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) | *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. |
| *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | *&* document member of the same patent family   |
| *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |   |

|   |  |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search<br><br>26 February 2004 | Date of mailing of the international search report<br><br>10/03/2004 |
|---|--|

|  |   |
|--|---|
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Merckling-Ruiz, V |
|--|---|

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 03/02570

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | <p>JAFFE C A ET AL: "Suppression of growth hormone (GH) hypersecretion due to ectopic GH-releasing hormone (GHRH) by a selective GHRH antagonist"</p> <p>JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, NEW YORK, NY, US, vol. 82, no. 2, 1997, pages 634-637, XP002182305</p> <p>ISSN: 0021-972X</p> <p>* voir abrégé *</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-5                   |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02570

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**SEE SUPPLEMENTARY SHEET PCT/ISA/210**
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The concept of "cancers, the growth of which is dependent on the growth factor GHRH" is not clearly defined for a person skilled in the art. The search has been restricted to the cancers cited in claims 3-5 and on page 3, lines 5-14 of the application. A complete search has therefore not been carried out for claims 1 and 2.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02570

| Patent document cited in search report |   | Publication date |    | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|----|-------------------------|------------------|
| WO 02068461                            | A | 06-09-2002       | FR | 2821359 A1              | 30-08-2002       |
|  |   |                  | CA | 2437516 A1              | 06-09-2002       |
|  |   |                  | WO | 02068461 A2             | 06-09-2002       |
|  |   |                  | HU | 0303244 A2              | 29-12-2003       |
| WO 9516707                             | A | 22-06-1995       | US | 5550212 A               | 27-08-1996       |
|  |   |                  | AU | 695315 B2               | 13-08-1998       |
|  |   |                  | AU | 1332295 A               | 03-07-1995       |
|  |   |                  | CA | 2178218 A1              | 22-06-1995       |
|  |   |                  | DE | 69426270 D1             | 14-12-2000       |
|  |   |                  | DE | 69426270 T2             | 05-07-2001       |
|  |   |                  | DK | 734396 T3               | 12-02-2001       |
|  |   |                  | EP | 0734396 A1              | 02-10-1996       |
|  |   |                  | ES | 2152380 T3              | 01-02-2001       |
|  |   |                  | GR | 3035170 T3              | 30-04-2001       |
|  |   |                  | JP | 9506616 T               | 30-06-1997       |
|  |   |                  | NZ | 277926 A                | 19-12-1997       |
|  |   |                  | PT | 734396 T                | 30-04-2001       |
|  |   |                  | WO | 9516707 A1              | 22-06-1995       |
|  |   |                  | ZA | 9409641 A               | 25-08-1995       |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02570

| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 7 A61K35/78 A61K38/16 A61P35/00  |   |   |
|---|---|---|
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |   |   |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 7 A61K A61P  |   |   |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche   |   |   |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SEQUENCE SEARCH, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS   |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>   |   |   |
| Catégorie °   | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées   |
| E   | WO 02 068461 A (THURIEAU CHRISTOPHE<br>;FERRANDIS ERIC (FR); TENG BENG POON (FR);<br>SOD) 6 septembre 2002 (2002-09-06)<br>* voir revendications et page 2 lignes<br>1-26 * | 1,2   |
| A   | WO 95 16707 A (SCHALLY ANDREW VICTOR ;UNIV<br>TULANE (US); ZARANDI MARTA (US))<br>22 juin 1995 (1995-06-22)<br>* voir revendications *                                      | 1-5   |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</p>   |   |   |
| ° Catégories spéciales de documents cités:  |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</li> <li>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> <li>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</li> <li>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</li> <li>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</li> <li>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul> |   |   |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><p style="text-align: center;">26 février 2004</p>   |   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><p style="text-align: center;">10/03/2004</p> |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |   | Fonctionnaire autorisé<br><p style="text-align: center;">Merckling-Ruiz, V</p>                                    |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deman. internationale No

PCT/FR 03/02570

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie °                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| A   | <p>JAFFE C A ET AL: "Suppression of growth hormone (GH) hypersecretion due to ectopic GH-releasing hormone (GHRH) by a selective GHRH antagonist"</p> <p>JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, NEW YORK, NY, US, vol. 82, no. 2, 1997, pages 634-637, XP002182305</p> <p>ISSN: 0021-972X</p> <p>* voir abrégé *</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-5                           |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale n°  
PCT/FR 03/02570

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
  
3.  Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
  
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

**Remarque quant à la réserve**

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Suite du cadre I.2

Le concept de "cancers dont la croissance est dépendante du facteur de croissance GHRH" n'est pas clairement défini pour l'homme du métier. La recherche a été limitée aux cancers cités dans les revendications 3-5 et à la page 3 lignes 5-14 de la demande. Les revendications 1 et 2 ont donc été Recherchées de manière incomplète.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02570

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) |             | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|-------------|------------------------|
| WO 02068461                                     | A | 06-09-2002             | FR                                      | 2821359 A1  | 30-08-2002             |
|   |   |                        | CA                                      | 2437516 A1  | 06-09-2002             |
|   |   |                        | WO                                      | 02068461 A2 | 06-09-2002             |
|   |   |                        | HU                                      | 0303244 A2  | 29-12-2003             |
| -----   |   |                        |   |             |                        |
| WO 9516707                                      | A | 22-06-1995             | US                                      | 5550212 A   | 27-08-1996             |
|   |   |                        | AU                                      | 695315 B2   | 13-08-1998             |
|   |   |                        | AU                                      | 1332295 A   | 03-07-1995             |
|   |   |                        | CA                                      | 2178218 A1  | 22-06-1995             |
|   |   |                        | DE                                      | 69426270 D1 | 14-12-2000             |
|   |   |                        | DE                                      | 69426270 T2 | 05-07-2001             |
|   |   |                        | DK                                      | 734396 T3   | 12-02-2001             |
|   |   |                        | EP                                      | 0734396 A1  | 02-10-1996             |
|   |   |                        | ES                                      | 2152380 T3  | 01-02-2001             |
|   |   |                        | GR                                      | 3035170 T3  | 30-04-2001             |
|   |   |                        | JP                                      | 9506616 T   | 30-06-1997             |
|   |   |                        | NZ                                      | 277926 A    | 19-12-1997             |
|   |   |                        | PT                                      | 734396 T    | 30-04-2001             |
|   |   |                        | WO                                      | 9516707 A1  | 22-06-1995             |
|   |   |                        | ZA                                      | 9409641 A   | 25-08-1995             |
|   |   |                        | -----                                   |             |                        |