



No. 11-058058-00000-0000,

Fecha: 2011-05-11 17:13:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PCT
IC

Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-58058

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTAR

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: MÉTODO PARA TRATAR O PREVENIR LA TROMBOSIS USANDO
ETEXILATO DE DABIGATRÁN O UNA SAL DEL MISMO CON UNA EFICACIA
MEJORADA SOBRE LA TERAPIA CON WARFARINA CONVENCIONAL.

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de Mayo de 2011

P2011/000058

11-06-2011
M. 2



No. 11-058058- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:13:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000058

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**Dirección: **Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein**Nacionalidad o Domicilio: **Alemania**Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **CARLOS R. OLARTE**Dirección: **Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia**Teléfono: **601-7700** Fax: **601-7799**E-mail: **office@olartemoure.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **79.782.747Bta**
TP **74.295**INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **Paul A. REILLY**Dirección: **Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., 900 Ridgebury
Road, Ridgefield, CT 06877, Estados Unidos.**Nacionalidad o Domicilio: **Canadiense**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/064874** Fecha **Noviembre 10, 2009**Publicación Internacional No. **WO 2010/055022** Fecha **Mayo 20, 2010**

6

**Título (54) MÉTODO PARA TRATAR O PREVENIR LA TROMBOSIS USANDO
ETEXILATO DE DABIGATRÁN O UNA SAL DEL MISMO CON UNA EFICACIA
MEJORADA SOBRE LA TERAPIA CON WARFARINA CONVENCIONAL.**Clasificación Internacional (51) **A61K 31/4439, A61P 7/02**

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Noviembre 11, 2008

Agosto 27, 2009

(31) Número de Solicitud

61/113.413

61/237.559

9

Comprobante de pago No. **11-**Fecha **Mayo de 2011**

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 11-009.242

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 del PCT.

☐

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

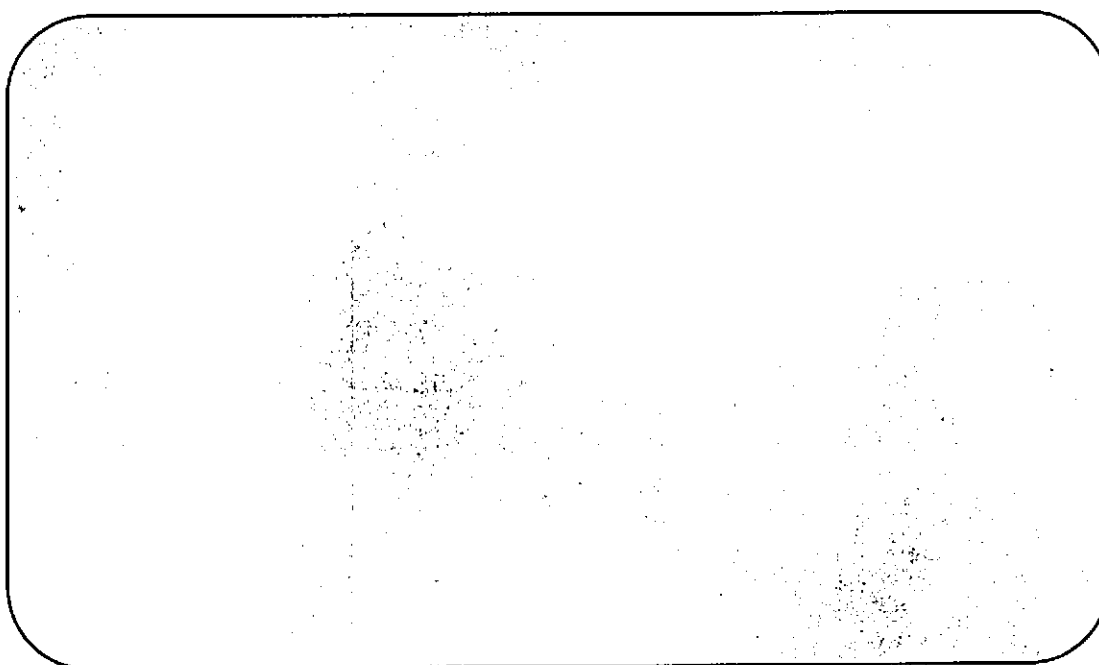
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0044733
		Bogotá D.C., Mayo 10 de 2011 - 16:19:06

RECIBIDO DE : OLARTEAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157074481	10/05/2011	10.179.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SOM. **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



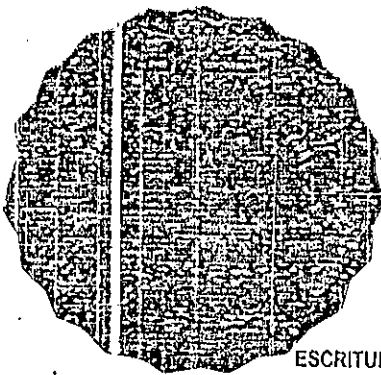
No. 11-058058- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:13:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 10 de 2011 - 16:19:08



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

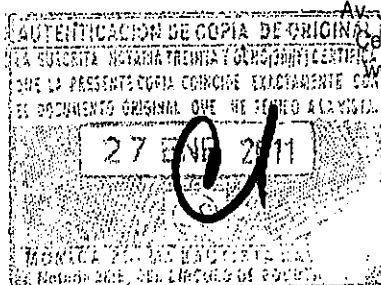
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.



Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

102

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODÉRES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESA LA LEY. ===== AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. ===== LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL. =====
MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRA. N° FOI.0077.10

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

UR. Nr. 1445/2010

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

* Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947,
con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger-
Straße 173.

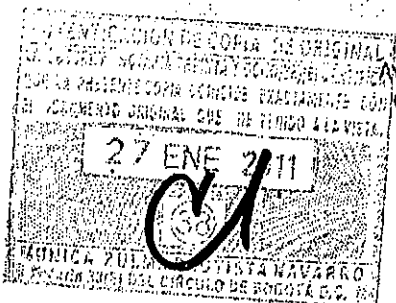
a quienes he conocido en persona,
han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la Republica Federal de

Estados Unidos 898 - Lima 11 - Perú - Tels: (511) 463-1898 - (511) 463-1167 - Fax: (511) 463-1538
museomichene.com.pe

W. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa – San Isidro
Central: 719 – 1667 / 719 – 1668 / 719 – 1669 / Telefax.: 717 – 1031
www.notariabenvvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvvenuto.com

Página 2 de 8



TESTIMONIO

TRA: N° TOT.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

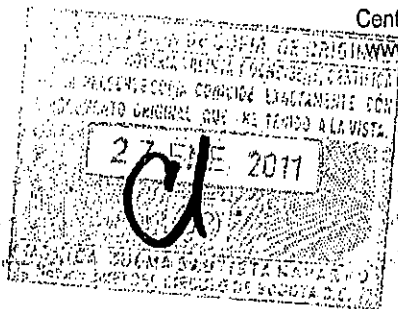
Mary Ann Montecino Medina
Traductora Pública Jurada
Registro M. N. 1105

2

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Tels: (511) 463-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4518
maerim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 3 de 8



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,
certifica que la presente traducción es fiel y
correcta del texto original en idioma Castellano,
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse
como reconocimiento de la autenticidad
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima
a los 23 días del mes de Julio de 2010.

Mary Aníbal Hernández Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVI N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

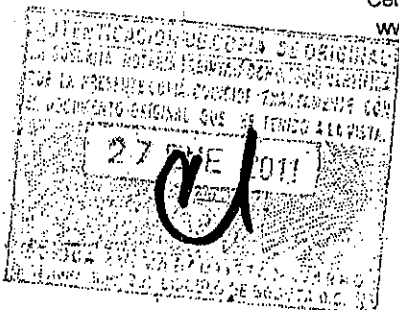
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Jefes de Sección de Dignos
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-1648
maenim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cia.] Sr(a) [insertar nombre del representante de la cia.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, marcas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual o conjunta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, resources, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

ppa.

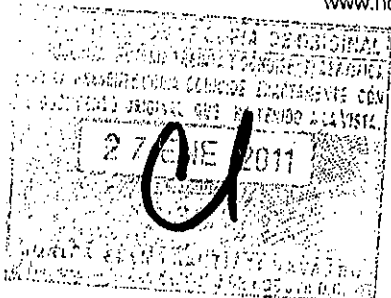
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **H a u k e** born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

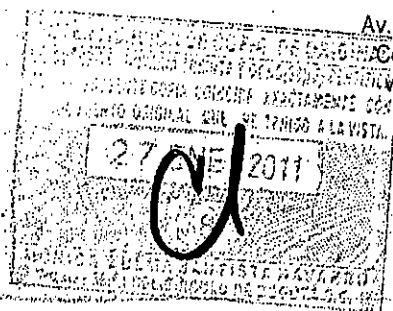
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 /Ge

Notary public



Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

AL DORSO:

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Hointskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erstellung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz: 16.07.10

Horst Hointskill
Notar
Amtshauptkassier



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

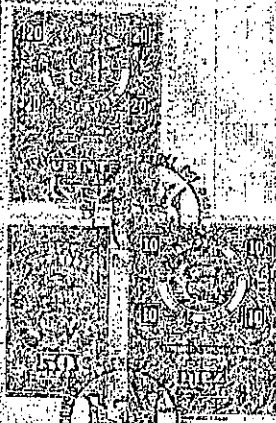
Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCOFON DEL RENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien representa el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Cédula: 0363
Nº de Acreditación: AA94
Nº de Tarifa: 22.474
Derechos percibidos: S.O. 80,00 €
E. 12,00 €
Francofonia del Reno, 24.08.2010, 08.00 J.A.S.



Alfredo Arecco Gablich
ALFREDO ARECCO GABLICH
Consul General del Perú

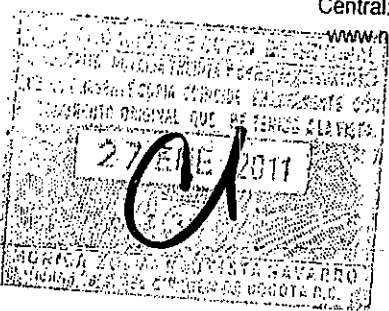


MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLICIA CONSULAR
Legalización No. 292730
Se legaliza la firma que aparece del Sr. Dr.
Alfredo Arecco Gablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

María del Rosario Lirio Inyler
María del Rosario Lirio Inyler
Ejecutiva de Legalización
Dirección de Asesoría Consular
LIMA 23 JUL 2010



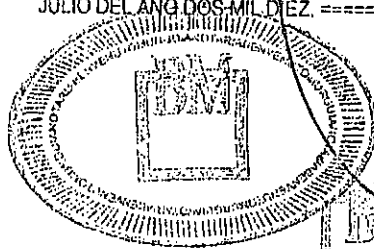
Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

INSERTO.

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO:
 CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO."
 CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE."
 CONCLUSION:
 FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIÓ LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA.
 DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL.
 LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.
 FIRMADO: JANNE IVETTE LUGUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.-
 EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.-
 FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO - NOTARIO DE LIMA.
 ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
 ABOGADO
 NOTARIO DE LIMA



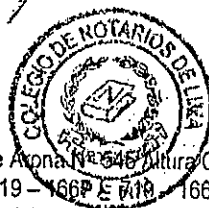
COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

los sellos que anteceden en esta foja
 en el (la) Notario(a) de Lima,

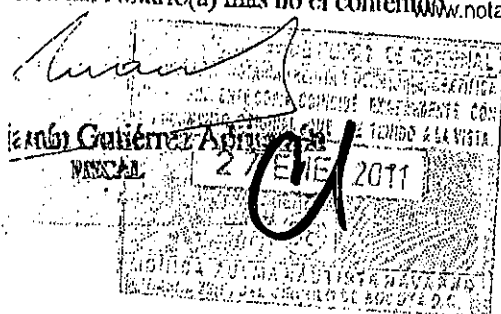
Generato of suscriba

N° 116766 Fecha: 26 JUL 2010

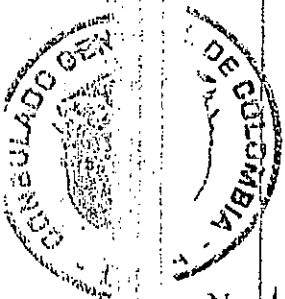
Firma del Notario(a) más no el contenido



Av. Juan de Arona N° 548, Miraflores, Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
 Central: 719 - 1669 E 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
 www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



12



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

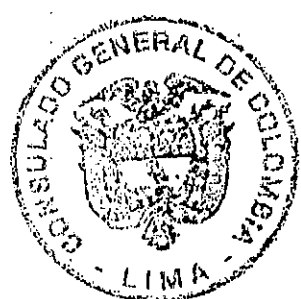
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor(a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

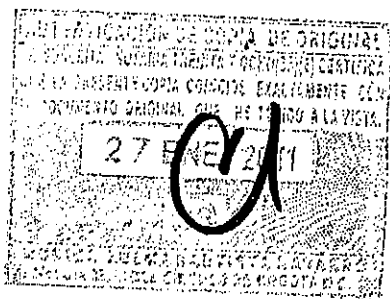
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Sam
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



BOGOTA D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
2010 AUG 02 A 11:51
DEL TEXTO
RESPONSABILIDAD
NO ASUME

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT <i>The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.</i> Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: In relation to international application no. PCT/EP2009064874, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following: (i) Paul A. REILLY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA, a citizen of Canada is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application (ii) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. is entitled as employer of the inventor Paul A. REILLY. (iii) An agreement between BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. and BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH having an effective date of January 01, 2005. ☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/055022 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/064874

(22) International Filing Date:
10 November 2009 (10.11.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/113,413 11 November 2008 (11.11.2008) US
61/237,559 27 August 2009 (27.08.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am
Rhein (DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): REILLY, Paul, A.
[CA/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.,
900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877 (US).

(74) Agent: HAMMANN ET AL, Heinz; Boehringer Ingel-
heim Gmbh, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingel-
heim am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: METHOD FOR TREATING OR PREVENTING THROMBOSIS USING DABIGATRAN ETEXILATE OR A SALT
THEREOF WITH IMPROVED EFFICACY OVER CONVENTIONAL WARFARIN THERAPY

(57) Abstract: A method for preventing stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient has no risk factors
for major bleeding events, the method comprising administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in
the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.



WO 2010/055022 A1

**METHOD FOR TREATING OR PREVENTING THROMBOSIS USING DABIGATRAN
ETEXILATE OR A SALT THEREOF WITH IMPROVED EFFICACY OVER
CONVENTIONAL WARFARIN THERAPY**

5 **Field of the Invention**

The present invention relates to methods of using dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, that provide advantages over conventional warfarin and other vitamin K antagonist therapies.

10 **Background of the Invention**

Atrial fibrillation (AF) is a common cardiac arrhythmia which increases the risk of stroke, other embolic events, and death. AF affects 2.2 million people in the United States, and 4.5 million in the EU. AF is the most common heart rhythm disorder and is a major risk factor for stroke. The incidence of AF increases with age and nearly 6% of individuals over the age of 65 are affected.

15 Patients with AF are at risk of developing clots due to the rapid irregular beating of the heart. AF increases the chance of stroke five-fold. As the consequences of stroke can be devastating, a primary aim of therapy is to decrease the risk of arterial thrombus formation and thromboembolism. Long-term anticoagulation therapy with vitamin K antagonists (VKAs or coumadins) such as warfarin is recommended for individuals with AF who are considered at
20 moderate to high risk of stroke. These stroke, thrombosis, or embolism risk factors include age over 65 years, a history of a previous stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes, or heart failure. Further risk factors for stroke are known to the physician and also defined hereinbelow.

25 VKAs, such as warfarin, reduce the risk of stroke by 64% compared to control, but increase the risk of hemorrhage. Hart RG, Pearce LA, and Aguilar MI, *Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*, Ann of Intern Med., 2007, 146:857-867. When compared to placebo, warfarin also reduces mortality. Therefore, warfarin is recommended for patients with atrial fibrillation at risk for stroke. Fuster V, *et al.*,
30 *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice*

Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of patients Patient with Atrial Fibrillation), J Am Coll Cardiol, 2006, 48:854-906.

VKAs, such as warfarin, are cumbersome to use due to multiple diet and drug interactions and require frequent laboratory monitoring. Therefore they are often not used, and discontinuation rates are high. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF, *Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries with Atrial Fibrillation*, Stroke, 2006, 37:1070-1074; Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S, *Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation*, Circulation, 2007, 115:2689-2696. Furthermore, even when on warfarin, many patients have inadequate anticoagulation. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, *ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range*, Circulation, 2008, 118(20):2029-37. Accordingly, although warfarin reduces stroke in atrial fibrillation, it increases hemorrhage and is difficult to use. Thus, although anticoagulation therapy with warfarin has been shown to significantly reduce the incidence of stroke, only half of eligible patients are estimated to receive appropriate treatment due to a variety of barriers in administration and use of VKAs. Therefore, there is a need for new effective, safe, and convenient anticoagulants.

All of the patents, patents applications, and documents cited herein are each hereby incorporated by reference in their entireties.

Summary of the Invention

Methods for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof are provided while preventing an adverse bleeding event. The methods involve administering an effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient where the patient has not undergone surgery within 10 days, 42 days, 50 days, or 90 days. Such compositions when administered in accordance with the methods of the invention are effective for the prevention or treatment of thrombosis. At the same time the methods of the

invention provide an advantage over currently used methods in that adverse bleeding events are prevented in the patients.

In another embodiment, the methods find use in preventing stroke in a patient with atrial fibrillation. The methods involve administering an effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient. The patient is at a reduced risk for an adverse bleeding event particularly when compared to treatment with warfarin.

10 The methods of the invention comprise administering pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. Additionally the pharmaceutical compositions may comprise a pharmaceutically acceptable carrier. In general, a daily dosage of from 100 mg to 600 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, provides a beneficial balance between thromboembolic relief and low bleeding rates. In particular, a unit dose of 100 mg to 200 mg of dabigatran etexilate twice daily (b.i.d.) represents a beneficial balance between thromboembolic relief and low bleeding rates.

20 The present inventors have found that in patients without additional risk factors for major bleeding events a unit dose of 140 mg to 160 mg, preferably 150 mg, of dabigatran etexilate twice daily (b.i.d.) represents a beneficial balance between thromboembolic relief and low bleeding rates.

25 More specifically, the invention relates to a method for preventing stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the method comprising administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 Another object of the present invention relates to the use of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the prevention of stroke in patients suffering from atrial fibrillation wherein the patient has no risk

factors for major bleeding events, wherein the use comprises the b.i.d. administration of 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Similarly, the invention relates to a medicament for the prevention of stroke in a patient suffering
5 from atrial fibrillation wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the medicament comprising 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably adapted for b.i.d. administration.

In yet another embodiment, the invention relates to a method for preventing or treating thrombosis
10, in a patient in need thereof and reducing the risk of a major bleeding event, hemorrhagic stroke, intracranial stroke, or mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the patient has not undergone surgery within 10 days, 42 days, 50 days, or 90 days. Additionally, this method may be used in a patient that has a
15 creatinine clearance of more than 30 mL/min. In contrast, it may be important to discontinue administration of dabigatran etexilate or salt thereof if the patient has a creatinine clearance of 30 mL/min or less.

In one embodiment of the above-defined method, the major bleeding event is a life-threatening
20 bleeding event. In other embodiments, the patient is at increased risk for hemorrhage than the general population, or has at least one risk factor for major bleeding events, or has no risk factors for major bleeding events. The methods just described may further comprise monitoring the patient for bleeding adverse events, which includes: (a) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 150 mg b.i.d.; (b)
25 monitoring the patient for bleeding adverse events; and (c) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 110 mg b.i.d. if the monitoring determines a bleeding adverse event. The monitoring step may occur over a period of at least 3 months, at least 6 months, or at least 1 year.

30 The present invention also relates to a method for preventing stroke in a patient having at least one stroke, thrombosis, or embolism risk factor and reducing the risk of a major bleeding event or

mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient. Risk factors for stroke are known to the physician and are also defined hereinbelow.

5

In one embodiment of this method, the major bleeding event is a life-threatening bleeding event. In another embodiment of this method, the patient has atrial fibrillation. The methods just described may further comprise monitoring the patient for bleeding adverse events, which includes: (a) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 150 mg b.i.d.; (b) monitoring the patient for bleeding adverse events; and (c) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 110 mg b.i.d. if the monitoring determines a risk for a major bleeding event. The monitoring step may occur over a period of at least 3 months, at least 6 months, or at least 1 year.

15

The invention also relates to a method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the patient is not suitable for conventional warfarin therapy or wherein conventional warfarin therapy is contraindicated.

20

According to any one of the methods described above, the dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered for at least 3 months, at least 6 months, at least 9 months, at least 12 months, or at least 48 months.

25 Another embodiment of the invention relates to a method for lowering the risk of an adverse event in a patient having a condition being treated with warfarin, the method comprising: (a) discontinuing administration of warfarin to the patient; and (b) administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, the condition is SPAF. In another embodiment, the adverse event is
30 bleeding.

A

The invention also relates to a method for preventing stroke in a patient with atrial fibrillation, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient and modifying the administration as necessary to maintain plasma levels of dabigatran in the patient between about 20 ng/mL to about 180 ng/mL, wherein the patient is at a reduced risk for a major bleeding event when compared to conventional warfarin therapy. Plasma levels of dabigatran may further be between about 43 ng/mL to about 143 ng/mL, between about 50 ng/mL to about 120 ng/mL, between about 50 ng/mL to about 70 ng/mL or between about 60 ng/mL to about 100 ng/mL and the plasma levels of dabigatran may be determined using a standardized lyophilized dabigatran method. In one embodiment of this method, the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.

The invention also relates to a method for preventing or treating thrombosis and preventing a major bleeding event, hemorrhagic stroke, intracranial stroke, or mortality in a patient in need thereof, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient and modifying the administration as necessary to maintain plasma levels of dabigatran in the patient between about 20 ng/mL to about 180 ng/mL, wherein the patient is at a reduced risk for a major bleeding event when compared to conventional warfarin therapy and wherein the patient has not undergone surgery within 10 days, 42 days, 50 days, or 90 days. Plasma levels of dabigatran may further be between about 43 ng/mL to about 143 ng/mL, between about 50 ng/mL to about 120 ng/mL, between about 50 ng/mL to about 70 ng/mL or between about 60 ng/mL to about 100 ng/mL and the plasma levels of dabigatran may be determined using a standardized lyophilized dabigatran method. In one embodiment of this method, the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.

Another object of the present invention relates to the use of dabigatran etexilate or a pharmaceutically acceptable salt thereof for making a medicament for treating atrial fibrillation, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at 150 mg b.i.d. dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. According to this method, the dabigatran etexilate, optionally in the form

of a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered for at least: 3 months, 6 months, 9 months, 12 months, 24 months, 48 months, or 10 years.

5 In another embodiment, the invention relates to a dose unit comprising 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of atrial fibrillation. The invention also includes a medicament for the treatment of atrial fibrillation bioequivalent within 80% to 125% with respect to this dose unit under a b.i.d. treatment regimen.

10 The invention also includes a kit comprising: (a) a medicament for the treatment of atrial fibrillation comprising solid dose units of 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) instructions to use one solid dose twice daily.

15 One embodiment of the invention is a medicament for preventing stroke in patients with atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 150 mg of dabigatran etexilate b.i.d. wherein events of stroke or systemic embolism as primary outcome are not inferior to unblinded adjusted warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years stroke or systemic embolism is not inferior to conventional warfarin therapy, preferably where the primary outcome is 1.70% per year on warfarin versus 1.11% per year on dabigatran 150 mg (relative risk 0.66, 95% confidence interval 0.53 to 0.82; p [superiority]<0.001.

20

Another embodiment of the invention is a medicament for stroke in patients with atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 110 mg of dabigatran etexilate b.i.d. with reduced rates of major hemorrhage as primary outcome compared to unblinded adjusted warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years, preferably with rates of major hemorrhage of 3.46% per year on warfarin versus 3.22% per year on dabigatran etexilate 150 mg (p=0.32).

25

Yet another embodiment of the invention is a medicament for treatment of atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 110 mg of dabigatran etexilate b.i.d. with reduced mortality as primary outcome compared to unblinded adjusted

30

warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years, preferably with mortality rates of 4.13% per year on warfarin versus 3.63% per year on dabigatran 150 mg ($p<0.047$).

The invention also includes the above medicaments, comprising a dabigatran prodrug that is bioequivalent within the range of 80% to 125% to dabigatran etexilate 150 mg b.i.d. or a dabigatran prodrug that is bioequivalent within the range of 80% to 125% with an amount of dabigatran etexilate methanesulfonate corresponding to 150 mg of dabigatran etexilate applied in a b.i.d. treatment regimen.

The invention also includes the above methods, wherein the dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with an antiplatelet agent, for example, wherein the antiplatelet agent is aspirin and is administered at less than or equal to 100 mg per day. Preferably the antiplatelet agent is aspirin, dipyridamole, clopidogrel, abciximab, eptifibatide, tirofiban, epoprostenol, streptokinase, or a plasminogen activator.

The invention further includes the above methods, wherein the dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with an antiarrhythmic agent, for example, wherein the antiarrhythmic agent is a potassium channel blocker, sodium channel blocker, beta blocker, or calcium channel blocker. Preferably the antiarrhythmic agent is quinidine, procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenytoin, flecainide, encainide, propafenone, moracizine, propranolol, esmolol, metoprolol, timolol, atenolol, miodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, erapamil, diltiazem, amiodarone, bretylium, verapamil, diltiazem, adenosine, or digoxin.

In another embodiment, the invention relates to a method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of cardiovascular mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. Similarly, the invention relates to a method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of vascular death compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a

pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to a method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of all-cause-mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

For purposes of clarity, all the methods described herein are also useful for treating thrombosis, which in turn are useful for treating thromboembolism, systemic thromboembolism, or systemic embolism, and the like.

10 **Brief Description of the Drawings**

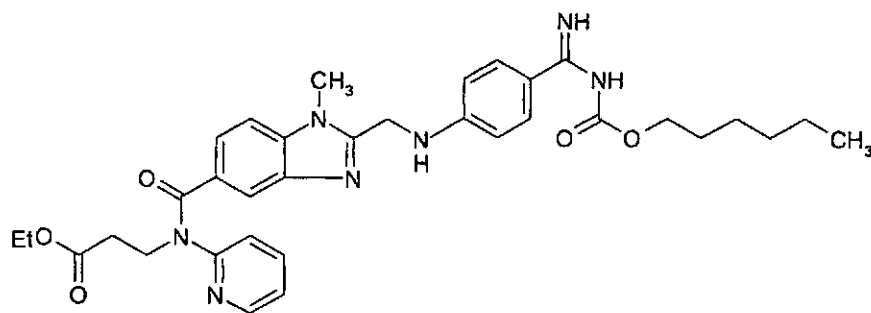
FIG. 1: Thromboembolic and Major Bleeding Events in PETRO and PETRO-Ex Studies. Subject -years = $\text{sum}(\text{date of study termination} - \text{date of randomization} + 1)$ of all randomized subject/365.25;

FIG. 2: Cumulative Risk of Stroke or Systemic Embolism for Dabigatran 110 mg and 150 mg
15 twice daily and for warfarin (W = warfarin; D110 = dabigatran 110 mg b.i.d.; D150=dabigatran 150 mg b.i.d.; and

FIG. 3: Effects of dabigatran on the primary outcome, compared to warfarin, according to important patient sub-groups.

20 **Detailed Description of the Invention**

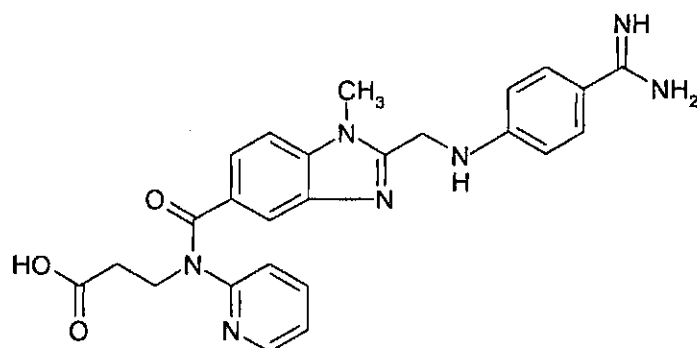
Dabigatran etexilate is a compound of Formula (I)



(I)

and is an oral direct thrombin inhibitor useful in the prophylaxis of thromboembolism in patients undergoing total knee or hip replacement and also suitable for the prevention of stroke, in
25 particular in patients with atrial fibrillation. Other indications also exist, see, e.g., U.S. Patent Application Pub. Nos. 2008/0015176; 2008/0039391; and 2008/0200514. The compound of

Formula (I) is already known from WO 98/37075 (corresponding to U.S. Patent Nos. 6,087,380; 6,469,039; 6,414,008; and 6,710,055), in which compounds with a thrombin-inhibiting and thrombin time-prolonging activity are disclosed, under the name 1-methyl-2-[N-[4-(N-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]aminomethyl]benzimidazol-5-ylcarboxylic acid-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amides. Dabigatran etexilate is a double prodrug of dabigatran, the compound of Formula (II)



(II),

i.e., dabigatran etexilate is only converted into the compound which is actually effective, namely dabigatran, in the body. Dabigatran etexilate is preferably administered in the form of its methanesulfonate salt, although also the salts of dabigatran etexilate with other pharmaceutically acceptable acids are encompassed in the context of the present invention. See, e.g., U.S. Patent Application Pub. No. 2006/0183779.

Dabigatran is a new oral direct thrombin inhibitor which has advantages over warfarin and other VKAs. Dabigatran etexilate is an oral pro-drug rapidly converted by a serum esterase to dabigatran, a potent direct competitive inhibitor of thrombin. Its serum half-life is 12 to 17 hours, and it does not need regular monitoring. Stangier J, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate*, Clin Pharmacokinet, 2008, 47:285-295. Dabigatran has been evaluated in a pilot trial in atrial fibrillation and in prevention of venous thromboembolism after orthopedic surgery, where doses of 150 mg twice daily (b.i.d.) and 220 mg once daily were promising. Ezekowitz MD, *et al.*, *Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study)*, Am. J. Cardiol., 2007, 100:1419-1426; Eriksson BI, *et al.*, *Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial*, Lancet 2007,

370:949-56. The PETRO study is described below. The RELY Clinical Trial, described below, was a large randomized trial, comparing dabigatran 110 mg twice daily and 150 mg twice daily with warfarin.

5 As noted above, management of warfarin therapy is complex, and failure to adequately monitor patients is associated with risk. Warfarin has a narrow therapeutic window, a slow onset and offset of action, and is associated with an unpredictable dose response. It also interacts with many common foods, drugs and alcohol which alter its therapeutic effect, putting patients at risk of either a bleeding or thrombotic event. Therefore, warfarin therapy requires careful individualized
10 dosing and frequent monitoring. The significant limitations of VKAs have created a need for an oral anticoagulant with a rapid onset of action, minimal drug interactions, and a predictable anticoagulation effect that needs no monitoring. The oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate fulfils these requirements. The onset of anticoagulant effect is within one hour of dosing, and is administered once or twice daily, without monitoring.

15 Dabigatran etexilate exhibits no food interactions. Oral bioavailability is low, averaging 6.5%. It is metabolized by tissue esterases to the active compound, dabigatran. Peak levels are seen within 2-3 hours of oral administration. The plasma half life is 12-17 hours after multiple doses. It has a low potential for drug-drug interactions as this prodrug is not metabolized by and does not induce
20 or inhibit cytochrome P-450 drug metabolizing enzymes. Dabigatran is moderately bound (25-35%) to plasma proteins. Steady-state is reached within 2-3 days with a twice daily regimen. Approximately 80% of dabigatran is cleared unchanged by the kidney. The remainder undergoes conjugation with glucuronic acid to form acylglucuronides which are excreted primarily in the bile.

25 Dabigatran binds directly and reversibly to thrombin at its active site and prevents cleavage of fibrinogen to fibrin to block the final step of the coagulation cascade and thrombus formation. Dabigatran, unlike heparin, also inhibits thrombin that is bound to fibrin or fibrin degradation products. Dabigatran exhibits dose dependent prolongation of activated partial thromboplastin
30 time (aPTT), ecarin clotting time, and thrombin clotting time. The anticoagulant effects parallel plasma concentrations. As with other direct thrombin inhibitors, the correlation between aPTT

and dabigatran plasma concentrations is non-linear with considerable variability and a flattened response at higher plasma concentrations. The ecarin clotting time and thrombin clotting time have steeper linear correlations with dabigatran concentrations and lower variability.

5 Dabigatran has been approved in Europe for the prevention of thromboembolism after hip and knee surgery. In such indication dabigatran etexilate is applied for a limited time period where the patient is at risk for thromboembolism, after which time the application is terminated. Such treatment periods are limited and generally ranging from 10 days up to a maximum of 42 days.

Because of the safety and efficacy of dabigatran, it is particularly useful in therapeutic methods to prevent or avoid an adverse bleeding event. In one embodiment of the invention, a method is provided for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof wherein the patient has not undergone surgery, particularly, hip and knee surgery, for at least about 50 days, at least about 60 days, at least about 70 days or longer. The method involves administering a daily dosage of
15 from 100 mg to 600 mg of dabigatran etexilate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the methods find use in preventing thrombosis, embolism, or stroke in a patient with atrial fibrillation (AF). The method comprises administering a daily dosage of an effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable
20 salt thereof, to the patient wherein the patient is at a reduced risk for an adverse bleeding event, particularly when compared to treatment of the patient with warfarin.

Prior to the publication of the study results of PETRO, different posologies and different possible dosages for the prevention of stroke in patients with AF were mentioned in the art. However, a
25 physician searching for an appropriate treatment for a specific patient suffering from AF was not able to decide which dosage would be appropriate. This was particularly difficult if the physician had to decide on the appropriate medication for a patient that suffered from AF and at least one risk factor for major bleeding events as defined herein below.

Thus, an important objective of the instant invention is to provide for a method for the prevention of stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient is further characterized by at least one risk factor for major bleeding events.

- 5 Patients suffering from AF may have additional risk factors for thrombosis, embolism, or stroke. These stroke, thrombosis, or embolism risk factors are known to the physician and defined hereinbelow.

However, the method according to the invention focuses on the prevention of thrombosis,
10 embolism, or stroke, preferably stroke, in patients that are characterized by risk factors for major bleeding events. One important risk factor for major bleeding events is the age of at least 75 years. Another risk factor for major bleeding events may include a history of earlier bleeding events and the like. Furthermore, a reduced creatinine clearance less than 80 mL/min, preferably less than 50 mL/min, most preferably less than 30 mL/min, could possibly amount to a risk factor
15 for major bleeding events. Further risk factors for major bleeding events are known to the physician and also defined hereinbelow.

The method comprises administering an effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient.

20

Treatment of these patients at risk for major bleeding events is particularly useful as the patient is at a reduced risk for a major bleeding event when compared to treatment with warfarin.

AF is a chronic condition, which is presently not curable but can only be relieved. Patients
25 suffering from AF require to be treated with dabigatran etexilate lifelong. Thus, there is a need for determining a dosage range suitable for long-term treatment using dabigatran etexilate for patients suffering from AF. Specifically, there exists a need for determining a dosage range and treatment scheme (posology), which balances thromboembolic prevention and minimizes risk factors, especially bleeding, in particular in patients with an identified risk factor for major
30 bleeding events. In the treatment of AF, the suitability of a patient having risk factors, e.g., stroke

and bleeding, is determined by a skilled physician. In one embodiment, the physician identifies a patient having AF and an additional risk factor for treatment with dabigatran etexilate.

A pharmaceutically effective amount or therapeutically effective amount for the methods and uses described herein, including preventing thrombosis, embolism, or stroke in a patient with AF (with or without risk factors for major bleeding) and/or who has not undergone surgery for a specified period, generally within 10 days, 42 days, 50 days, or 90 days, is a daily dosage of from 100 mg to 600 mg, including 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 375 mg, 390 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, and 600 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In preferred embodiments, dabigatran etexilate, optionally in the form of or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at a daily dosage of from 75 mg b.i.d. to a daily dosage of 300 mg b.i.d., including a daily dosage of from 100 mg b.i.d., 110 mg b.i.d., 115 mg b.i.d., 120 mg b.i.d., 125 mg b.i.d., 130 mg b.i.d., 135 mg b.i.d., 140 mg b.i.d., 145 mg b.i.d., 150 mg b.i.d., 155 mg b.i.d., 160 mg b.i.d., 170 mg b.i.d., 180 mg b.i.d., 190 mg b.i.d., 200 mg b.i.d., 210 mg b.i.d., 220 b.i.d., 230 mg b.i.d., and any such dose falling between 75 mg b.i.d. to 300 mg b.i.d. In one proffered embodiment, dabigatran etexilate, optionally in the form of or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at a daily dosage of 150 mg b.i.d. or 220 mg b.i.d.

A further objective of the present invention is to provide a dosage regimen for dabigatran etexilate, which meets the above requirements and is suitable for a treatment term of 3 months and more. Due to the chronic nature of the disease, treatment periods are even more extended. It is a further objective of the present invention to identify such a dosage regimen, which is suitable for patients of different age, gender, and weight and physical constitution.

Dabigatran can be made into pharmaceutical formulations, see, e.g., U.S. Patent Application Pub. No. 2005/0038077; U.S. Patent Application Pub. Nos. 2005/0095293; 2005/0107438; 2006/0183779; and 2008/0069873. In addition, dabigatran can be administered with other active

ingredients, see, e.g., U.S. Patent Application Pub. Nos. 2006/0222640; 2009/0048173; and 2009/0075949.

Definition of Terms and Conventions Used

5 Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification and appended claims, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

10 The terms “minor hemorrhage” and “minor bleeding event” means a bleeding event that does not fulfill the criteria for a major bleeding event.

The terms “major hemorrhage”, “major bleeding event”, and “major bleeds” mean a reduction in hemoglobin level of at least 2.0 g/L or transfusion of at least 2 units of blood or symptomatic
15 bleeding in a critical area or organ.

The terms “life-threatening bleeding” and “life-threatening bleeding event” mean a subset of major bleeding event that includes fatal bleeding, symptomatic intracranial bleeding, bleeding with hemoglobin decrease of more than 5.0 g/L, or requiring transfusion of more than 4 units of
20 blood or requiring inotropic agents or necessitating surgery.

The term “warfarin” means an anticoagulant that acts by inhibiting vitamin K-dependent coagulation factors and is sold under the brand names Coumadin, Jantoven, Marevan, and Waran. Chemically, it is 3-(α -acetylbenzyl)4-hydroxycoumarin and is a racemic mixture of the *R*- and
25 *S*- enantiomers. Warfarin is a synthetic derivative of coumarin, a chemical found naturally in many plants. Warfarin decreases blood coagulation by inhibiting vitamin K epoxide reductase, an enzyme that recycles oxidized vitamin K to its reduced form.

The term “conventional warfarin therapy” relates to the amount of warfarin administered to a
30 patient according to the ACC/AHA/ESC Practice Guidelines (Fuster *et al.*, JACC, Vol. 48, No. 4, August 15, 2006, 854-906; see, e.g., page 859, Class 1 recommendation, points 3 and 4),

incorporated herein by reference. The RELY Clinical Trial used conventional warfarin therapy as the comparator.

5 The term "dabigatran etexilate" means a compound of Formula (I) including its pharmaceutically acceptable salts. The single dosage amount of dabigatran etexilate in any salt form in mg refers to the free base, i.e., to the free base of Formula (I). The dose amount of prodrug dabigatran etexilate is based on the weight of its free base.

The term "dabigatran" is the compound of Formula (II) in its free base form.

The term "AF" means atrial fibrillation, a cardiac arrhythmia.

The term "SPAF" means stroke prevention in atrial fibrillation.

15 The term "non-valvular atrial fibrillation" means AF in the absence of rheumatic mitral stenosis or a prosthetic heart valve.

20 The terms "thrombotic events" and "thromboembolic events" mean an occurrence of thromboembolies or stroke. "Thrombosis" is the formation of a blood clot (thrombus) inside a blood vessel, obstructing the flow of blood through the circulatory system. If a clot breaks free, an embolus is formed. "Thromboembolism" is the formation in the blood vessel of a clot that breaks loose and is carried by the blood stream to plug another vessel. The clot may plug a vessel in the lungs (pulmonary embolism), brain (stroke), gastrointestinal tract, kidneys, or leg.

25 The terms "non-CNS systemic embolism" or "SE" means that a piece of blood clot that breaks off from a clot, often in the left atrial chamber of the heart, flows through the systemic circulation and blocks a part of the circulation other than the brain (when it blocks brain circulation it's a stroke).

The term "hemorrhagic stroke" means a bleed inside the brain.

The terms “subarachnoid hemorrhage” or “subarachnoid bleed” mean a bleeding into the subarachnoid space, the area between the arachnoid membrane and the pia mater surrounding the brain.

- 5 The terms “subdural hemorrhage” or “subdural bleed” mean a bleeding within the inner meningeal layer of the dura, the outer protective covering of the brain, surrounding the brain.

The term “intracranial hemorrhage” or “ICH” means a hemorrhagic stroke including subdural bleed plus subarachnoid bleed. Hemorrhagic stroke is bleed inside the brain and subdural
10 hemorrhage and subarachnoid hemorrhage are on the surface of the brain but outside the brain and ICH is a composite of these different bleeds.

The term “International Normalized Ratio” or “INR” means the ratio of a patient’s prothrombin time to a normal (control) sample, raised to the power of the ISI value for the analytical system

15 used: $INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$. The prothrombin time (PT) is the time it takes plasma to clot after

addition of tissue factor (obtained from animals). This measures the quality of the extrinsic pathway (as well as the common pathway) of coagulation. The speed of the extrinsic pathway is greatly affected by levels of factor VII in the body. Factor VII has a short half-life and its synthesis requires vitamin K. The prothrombin time can be prolonged as a result of deficiencies
20 in vitamin K, which can be caused by warfarin, malabsorption, or lack of intestinal colonization by bacteria (such as in newborns). In addition, poor factor VII synthesis (due to liver disease) or increased consumption (in disseminated intravascular coagulation) may prolong the PT. A high INR level such as INR=5 indicates that there is a high chance of bleeding, whereas if the INR=0.5 then there is a high chance of having a clot. Normal range for a healthy person is 0.9-1.3, and for
25 people on warfarin therapy, 2.0-3.0, although the target INR may be higher in particular situations, such as for those with a mechanical heart valve, or bridging warfarin with a low-molecular weight heparin (such as enoxaparin) perioperatively.

“All-cause-mortality or mortality” means death from any cause, includes vascular death and non-
30 vascular-death.

“Non-vascular death” means death due to cancer, trauma, respiratory failure, infection, other deaths unrelated to those of the vascular system.

- 5 “Vascular death” includes, but is not limited to, cardiovascular death, death resulting from stroke, pulmonary embolus, peripheral embolus, hemorrhage, and unknown cause but still classifiable as vascular.

10 “Cardiovascular death or cardiovascular mortality” relates to one subgroup of vascular death and includes sudden/arrhythmic death (e.g., documented asystole, documented ventricular flutter/fibrillation, recent myocardial infarction, or other) or pump failure death (e.g., cardiac heart failure/cardiac shock, cardiac tamponade, recent myocardial infarction, or other).

15 The term “stroke, thrombosis, or embolism risk factors” means the risk factors that are known to statistically increase the risk of thrombosis, embolism, or stroke. These risk factors include: AF, having a history of stroke; having a history of a transient ischemic attack; having a history of a thromboembolic event; having left ventricular dysfunction; having an age of at least 65 years and having high blood pressure; having an age of at least 65 years and having diabetes; having an age of at least 65 years and having coronary artery disease; and, having an age of at least 65 years and
20 having peripheral artery disease. Accordingly, generally stroke, thrombosis, or embolism risk factors include age; heredity; gender; prior stroke, transient ischemic attack, or heart attack; high blood pressure; cigarette smoking; diabetes mellitus; carotid or other artery disease; atrial fibrillation or other heart disease; sickle cell disease; high blood cholesterol; diets high in saturated fat, trans fat, cholesterol, and sodium; and physical inactivity and obesity.

25 The National Stroke Association (US) indicates that one is at a “high risk of stroke” if they have at least 3 of the following risk factors: a blood pressure at 140/90 or higher; a cholesterol level of 240 or higher; has diabetes; is a smoker; suffers from atrial fibrillation; is overweight; does not exercise; or, has a history of stroke in their family.

30

The National Stroke Association (US) indicates that one is at a “moderate risk of stroke” if they have 4-6 of the following: a blood pressure of 120-139/80-89; a cholesterol level of 200-239; is borderline for diabetes; is trying to quit smoking; is not aware of having an irregular heartbeat; is slightly overweight; exercises sometimes; and is not sure of a family history of stroke.

5

The National Stroke Association (US) indicates that one is at a “low risk of stroke” if they have 6-8 of the following: a blood pressure of 120/80 or lower; a cholesterol of 200 or lower; does not have diabetes; is not a smoker; does not have an irregular heartbeat; is at a healthy weight; exercises regularly; and does not have a history of stroke in their family.

10

The term “risk factors for major bleeding events” means various risk factors that are known to statistically increase the risk of a patient having a major bleeding event. Risk factors for major bleeding events are known to the physician working in the field. For safety reasons, the existence of risk factors for major bleeding events need to be determined by the physician in every patient.

15 As an example, the risk factors for major bleeding events can be grouped into demographics (age, gender, and nursing facility residence). As an example, patients being at the age of 75 years or greater could be considered a risk factor for major bleeds. These risk factors can also include alcohol/drug abuse, concomitant diseases (anemia, cancer, stroke, transient ischemic attacks, MI, hypertension, heart failure/cardiomyopathy, ischemic heart disease, diabetes, hepatic failure, or
20 peptic ulcer disease) and concomitant risks for injury (risk for falls, cognitive impairment, or surgery during index hospitalization). Risk factors for major bleeding events are also present in patients having a history of earlier bleeding events or in patients having a reduced creatinine clearance, for instance, less than 80 mL/min, less than 50 mL/min, or less than 30 mL/min.

25 The term “b.i.d.” means that the daily dosage is administered in two separate administrations, which are timely separated by at least 4 hours, preferably at least 6 hours and more preferably at least 8 hours. Consequently, a dosage of 150 mg b.i.d. means a daily dosage of 300 mg, which is administered twice daily at a single dose of 150 mg.

30 The dosages referred to herein are based on the amount of dabigatran etexilate free base (i.e., the compound depicted in Formula (I)). If dabigatran etexilate is administered in form of one of its

pharmaceutically acceptable salts the amount of the salt that is used is to be calculated from the indicated dosage. As an example, if dabigatran etexilate is administered in form of its methanesulfonate salt a dosage of 150 mg equals an amount of 172.95 mg of dabigatran etexilate methanesulfonate.

5

The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use. The term includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. As the compounds of the present invention are useful in both free base and salt form, in practice, the use of the salt form amounts to use of the base form. Lists of suitable salts are found in, e.g., S.M. Birge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, pp. 1-19, which is hereby incorporated by reference in its entirety. Most preferred according to the invention is the methanesulfonic acid addition salt of dabigatran etexilate which is also referred to herein as dabigatran etexilate methanesulfonate.

15

The term "prevent" means to keep from happening or continuing and relates to a statistical reduction in the risk of an event occurring. "Preventing" is synonymous with "reducing the risk" or "demonstrating a lower incidence" of an event occurring. Reducing the risk or demonstrating a lower incidence means that there is a statistical reduction or lowering in occurrence of the event by at least 1% or greater. Preferably, this reduction is by 7% or greater, 10% or greater, 20% or greater, 26% or greater, 34% or greater, 50% or greater, 64% or greater and 74% or greater. These reductions include confidence intervals greater than 50%, greater than 75%, greater than 80%, greater than 90%, greater than 95%, greater than 98% and greater than 99%. Confidence intervals of greater than 95% are preferred.

20

25

The methods of the invention provide a safe and therapeutically effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. By "safe and therapeutically effective amount" is intended an amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, that when administered in accordance with the

30

invention is free from major complications, such as an adverse bleeding event, that cannot be medically managed, and that provides for objective improvement in patients by preventing or treating thrombosis. It is recognized that the therapeutically effective amount may vary from patient to patient depending upon age, weight, severity of symptoms, general health, physical condition, and the like. Typically, a therapeutically effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a daily dosage of about 100 mg to about 600 mg, more preferably a therapeutically effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a twice daily oral dosage of 75 mg to about 200 mg, and most preferably a therapeutically effective amount of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a twice daily oral dosage of 110 mg or 150 mg. Patients having at least one risk factor for major bleeding events as described and defined hereinbefore are preferably treated with a dosage of 110 mg b.i.d. dabigatran etexilate, possibly in the form of one of its pharmaceutically acceptable acid addition salts.

A "therapeutically effective amount" can also be determined based on plasma levels of dabigatran, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the patient. Typically, the plasma level will be in the range of: about 20 ng/mL to about 180 ng/mL, about 43 ng/mL to about 143 ng/mL, about 50 ng/mL to about 120 ng/mL, about 50 ng/mL to about 70 ng/mL, or 60 ng/mL to about 100 ng/mL.

Due to its double prodrug nature, a "bioequivalent therapeutically effective amount" an amount of dabigatran etexilate means any formulation of dabigatran etexilate as free base or pharmaceutically acceptable salts of dabigatran etexilate or any derivative of a dabigatran prodrug of Formula (III), *infra*, as free base or any of its pharmaceutically acceptable salts, that generates a dabigatran plasma level comparable to the level obtained using dabigatran etexilate as comparator drug. Depending on national or regional regulatory standards, bioequivalence is demonstrated if the plasma level of the drug or formulation in question is within a defined percentage range. U.S. FDA and the EU EMEA require a 80% to 125% range to prove bioequivalence and are established by the agencies' respective regulations.

Determining Dabigatran Plasma Levels

Although clinical monitoring of dabigatran is generally not required, a reliable laboratory method to measure the pharmacodynamic effects of dabigatran is useful for some of the methods of the invention. Such an analytical method for determining dabigatran plasma levels could be used not only to monitor the kinetics of the drug activity in the body but also to adjust dosing and posology of the drug, which could be useful to avoid overdosing and analyze the pharmacodynamic effects of dabigatran etexilate.

One such method involves a lyophilized form of dabigatran that can be used as a calibrator in the assays for the determination of pharmacodynamic effects of dabigatran etexilate, specifically a method for the quantitative determination of dabigatran in blood samples. The method involves the determination of the clotting time that is initiated by purified human thrombin. Thus, for measuring the dabigatran plasma concentration, an aliquot of the test plasma sample is diluted with physiological saline, coagulation is then initiated by adding a constant amount of highly purified human thrombin in the α -form, and the coagulation time measured is directly proportional to the concentration of dabigatran in the tested sample. For purposes of this application, this method will be known as the "standardized lyophilized dabigatran method".

In order to be able to determine the concentration of dabigatran in the investigated blood sample according to this method, a calibration curve should be generated that makes a correlation of the coagulation time with the concentration of dabigatran in standard samples. The generation of such a calibration curve would use multiple dabigatran standards or calibrators of a defined concentration. Such dabigatran standards would be stable, so that the amount of dabigatran will be constant when stored at -20°C or above, and easily used in the method to ensure that a reliable calibration curve can be readily established.

Dabigatran etexilate tends to crystallize in different polymorphic forms, is hygroscopic (thereby leading also to the formation of different hydrated forms), and is sparingly soluble in water. Accordingly, a lyophilized form of dabigatran of Formula (II) is useful as a calibrating substance for dabigatran. To make the lyophilized form of dabigatran, a defined amount of dabigatran drug substance is dissolved in aqueous acid and diluted in water and the resulting solution is used as a

stock solution for the preparation of the different dabigatran calibrator samples. An appropriate selection of different aliquots of the dabigatran stock solution are added to human anticoagulated plasma that has been obtained from healthy volunteer donors (human pool plasma) according to methods known in the art to produce solutions with different dabigatran concentrations. Specified
5 volumes of these different solutions are transferred into suitable tubes and lyophilized to complete dryness in an appropriate freeze drying device and stable lyophilized forms of dabigatran of known concentration suitable for generating a calibration curve are obtained. This lyophilized dabigatran is easily reconstituted and, therefore, useful as a calibrator for the determination of the dabigatran concentration in unknown blood samples based on the coagulation time observed after
10 coagulation is initiated by adding the same amount of highly purified human thrombin in the α -form to the unknown sample. Such standard samples of lyophilized dabigatran and highly purified human thrombin in the α -form can be packaged in a kit. Quality control to determine the accuracy of the assay could be determined by periodically testing a sample with a known quantity of dabigatran.

15 The pH of the aqueous acidic solution used for the dissolution of dabigatran is preferably ≤ 3 , more preferably ≤ 2 . Although many acids could be used, the acids are preferably hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, fumaric acid, citric acid, tartaric acid, or maleic acid, particularly hydrochloric acid. The human
20 anticoagulated plasma can be obtained according to any of the methods known by one of skill in the art and is preferably human citrated anticoagulated plasma or human EDTA anticoagulated plasma.

An example of the procedure follows. The chronometric coagulation assays were performed with
25 two Behnk CL4 ball coagulometers (Behnk Elektronik, Germany) used according to the operating instructions. The Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay was used (HYPHEN BioMed, France). The following 2 reagents from the kit are used: (1) normal pooled citrated plasma, lyophilized (Reagent 1); and (2) highly purified human calcium thrombin (α -form) stabilized with additives and lyophilized (Reagent 2).

30

The performance of the coagulation test with dabigatran plasma samples was evaluated with the analytical method evaluation program "Analyse-it" for Excel, Version 2.09, Analyse-it Software, Ltd. PO Box 103, Leeds LS27 7WZ England, United Kingdom.

5 Step A. Preparation of Lyophilized Dabigatran Calibrators

5.55 mg of dabigatran of Formula (II) is dissolved in 200 μ L 1M HCl and diluted in ultrapure water to give a final volume of 50 mL. This stock solution of 111 μ g/mL dabigatran is stored at 4°C. Human citrated plasma from healthy volunteer donors (human pool plasma) is used for the preparation of dabigatran calibrators. Aliquots of the dabigatran stock solution are diluted in human citrated pool plasma to lead to solutions with the different final dabigatran concentrations 100, 500, 1500, and 2000 nM dabigatran. Aliquots of 500 μ L volume of the human pool plasma with 100, 500, 1500, or 2000 nM dabigatran are transferred into polypropylene tubes and lyophilized using a Christ Alpha RVC, Typ CMC-2 vacuum centrifuge to complete dryness for approximately 8 hours (pressure: 3 mbar). Lyophilized dabigatran calibrators are stored at
15 -20°C.

Step B. Preparation of Standards (Calibration Curve)

Add 0.5 mL of ultrapure water to each vial of the dabigatran calibrators of 0 (blank), 100, 500, 1500, and 2000 nM dabigatran obtained according to Step A, mix gently, and incubate for 15
20 minutes at normal room temperature. Calibrator plasma must be diluted 1:8, e.g., 100 μ L standard and 700 μ L phys. NaCl. Pipette 50 μ L of calibrator sample into the coagulometer cuvettes (duplicate determination). Measure each calibrator as described in Step E.

Step C. Preparation of Reagents

25 Calculate the necessary volume of reagents for the daily amount of samples. Dissolve each vial of Reagent 1 and Reagent 2 in 1 mL ultrapure water; mix gently, and incubate for 15 minutes at normal room temperature. The stability of prepared reagents is as follows: Reagent 1: +18°C to +25°C (24 h); +2°C to +8°C (48 h); and -20°C (2 months); and Reagent 2: +18°C to +25°C (24 h); +2°C to +8°C (48 h); and -20°C (2 months).

Step D. Plasma Sample Collection and Preparation

Collect blood sample on 0.109 M trisodium citrate anticoagulant (ratio 9:1 blood/citrate). Decant plasma supernatant following a 20 minute centrifugation at 2.5 g. The stability of plasma is as follows: +18°C to +25°C (8 h); +2°C to +8°C (24 h); $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (up to 6 months). Thaw samples at +37°C for maximum of 45 minutes. Keep thawed samples at normal room temperature. Sample plasma must be diluted 1:8, e.g., 100 μL sample and 700 μL phys. NaCl.

Step E. Measurement Procedure

10 The following measurement procedure is conducted first with the calibrator samples prepared according to Step B. After preparation of the calibration curve, the plasma samples prepared according to Step D are measured accordingly.

Mix samples (calibrator or plasma) by gentle agitation. Transfer 50 μL plasma sample each (obtained according to Step B or D) into 2 cuvettes (each sample is measured in duplicate). Pipette 100 μL of Reagent 1 (preincubated at 37°C) into a cuvette. At the same time, start a 1 minute incubation period by activating a timer. By the end of the incubation time, add 100 μL of Reagent 2 (preincubated at 37°C) to the cuvette. A stopwatch is started. The time until the ball's rotation in the Behnk CL4 ball coagulometer stops is measured (clotting time [sec]). The instrument's software calculates the mean clotting time [sec] of the duplicate measurement. The result of both determinations and the mean clotting time is documented on paper print.

Step F. Generation of Calibration Curve

The coagulation times obtained by measuring the calibrator samples with 0 (blank sample), 100, 500, 1500, and 2000 nM (wider concentration range and additional concentrations, e.g., 250 nM are possible) are plotted versus the dabigatran calibrator concentration in a scatter plot using a spreadsheet program (MS Excel or the like). A calibration curve is established by simple linear regression analysis. By determination of the coagulation time, the corresponding dabigatran concentration in a plasma sample can be determined directly from the calibration line. With lyophilized dabigatran samples of defined concentrations, e.g. 100, 500, and 1500 nM, a quality control system is available. Quality control sample coagulation time measurement and

subsequent determination of the corresponding dabigatran concentration using the calibration curve allows for the determination of assay accuracy. Assay accuracy is assessed by comparison of the known target concentration of the dabigatran quality control sample and the calculated concentration of this quality control sample using the coagulation time and calibration curve.

5

The dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof-containing pharmaceutical compositions of the invention will be delivered for a time sufficient to achieve the desired physiological effect, *i.e.*, prevention or treatment of thrombosis. Typically, the pharmaceutical compositions will be delivered as an oral composition twice a day. The compositions may be administered for a defined time or indefinitely.

15

When administered in accordance with the methods of the invention, dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, provides the patient with a safe and therapeutically efficacious method for the prevention or treatment of thrombosis. The dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is able to prevent thrombosis but not result in an adverse bleeding event.

20

Dabigatran can be made into pharmaceutical formulations, see, e.g., U.S. Patent Application Pub. Nos. 2005/0038077; 2005/0095293; 2005/0107438; 2006/0183779; and 2008/0069873. In addition, dabigatran can be administered with other active ingredients, see, e.g., U.S. Patent Application Pub. Nos. 2006/0222640; 2009/0048173; and 2009/0075949. A pharmaceutically acceptable carrier or diluent that is conventionally used in the art can be used to facilitate the storage, administration, and/or the desired effect of the therapeutic ingredients. A suitable carrier should be stable, *i.e.*, incapable of reacting with other ingredients in the formulation. Such carriers are generally known in the art. A thorough discussion of formulation and selection of pharmaceutically acceptable carriers, stabilizers, and the like can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed.; Mack Pub. Co.: Eaton, Pennsylvania, 1990), herein incorporated by reference.

25

30

It is further recognized that the dabigatran etexilate or pharmaceutically acceptable salt thereof may be co-administered with an antiplatelet agent. Antiplatelet agents include cyclooxygenase

inhibitors such as aspirin; adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitors; phosphodiesterase inhibitors; glycoprotein IIB/IIIA inhibitors; adenosine reuptake inhibitors; and the like. In one embodiment, the antiplatelet agent is aspirin and is administered at less than or equal to 100 mg per day.

5

The following examples are offered by way of illustration and not by way of limitation.

EXPERIMENTAL

PETRO and PETRO-Ex Study Trial Results

10 The efficacy and safety of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation was studied in a phase 2 Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients With Persistent Atrial Fibrillation (PETRO) study. This was a 12-week dose finding study of dabigatran etexilate, alone or in combination with aspirin (ASA), compared to the standard anticoagulant regimen of warfarin without aspirin in patients with chronic atrial fibrillation. In this study, 502 patients were
15 randomized to warfarin (with INR goal between 2-3) or to dabigatran etexilate (50 mg b.i.d., 150 mg b.i.d., and 300 mg b.i.d.) and three doses of aspirin (0, 81 mg, and 325 mg q.d.). Primary endpoints were bleeding events and changes in D-dimer. There were 2 systemic thromboembolic events in the trial, both in the dabigatran etexilate 50 mg b.i.d. group. Four (6%) major bleeding events occurred in the dabigatran etexilate 300 mg b.i.d. plus ASA groups. Minor bleeding was
20 dose related. Elevated transaminases >3x upper limit of normal (ULN) occurred in 0.9% (4 of 432) of dabigatran etexilate-treated patients. The change in D-dimer levels in patients treated with dabigatran was comparable to warfarin.

To determine the long term safety of dabigatran etexilate, patients who had been randomized to
25 dabigatran etexilate in the PETRO study and had completed treatment without an outcome event were offered placement in the extension, PETRO-Ex study, the data of which are presented here.

Methods

The PETRO-Ex study was conducted in 52 centers in the United States, Denmark, The
30 Netherlands, and Sweden. The protocol was developed by the Steering Committee. The data

management and statistical analysis were performed by Boehringer Ingelheim. The statistical analysis plan was developed by the Steering Committee. All authors concurred with the findings.

The primary objective was to evaluate the long term safety and efficacy of dabigatran in patients with atrial fibrillation by determining the incidence of major bleeding events, systemic thromboembolism and liver function test abnormalities.

PETRO-Ex was a long term, extension study of patients randomized to dabigatran in PETRO trial and completed their treatment per protocol. Unlike the PETRO study, which was double blind with respect to dabigatran etexilate dosage, PETRO-Ex was open label. PETRO-Ex began while the PETRO study was ongoing and investigators were initially kept blinded to patient treatment group until PETRO was completed. Unblinding investigators to patient treatment was possible thereafter.

Data were summarized descriptively; no hypothesis was to be tested. Events were analyzed on the basis of the treatment at onset. Incidences were reported as number of patients with events as well as normalized to 100 patient-years on the respective treatment. Event risks were compared between treatments with the help of the risk ratio and its 95% confidence interval (2-sided).

Patients were included if they met all the following criteria: age ≥ 18 years, previous treatment with dabigatran in the PETRO study and no premature discontinuation of therapy; paroxysmal, persistent, or permanent (chronic) non-rheumatic atrial fibrillation, documented by ECG prior to enrollment in PETRO study; at least one additional risk factor for stroke: hypertension, diabetes, heart failure or left ventricle dysfunction, previous ischemic stroke or transient ischemic attack, age greater than 75 years, and history of coronary artery disease (i.e., previous MI, angina, positive stress test, previous coronary intervention or bypass surgery, or atherosclerotic lesion(s) diagnosed by coronary angiography). Written, informed consent was obtained from all patients.

Patients were excluded if they had: valvular heart disease conferring significantly increased risk of thromboembolic events (e.g., clinically significant mitral stenosis or prosthetic valves), planned cardioversion while patients would be in the study, contraindication to anticoagulant therapy

(previous intracranial hemorrhage, GI hemorrhage within previous 3 months, previous severe hemorrhage with warfarin at therapeutic international normalized ratio (INR), regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, hemorrhagic diathesis) as well as major bleeding within the past 6 months (other than GI hemorrhage) and severe renal impairment with glomerular filtration rate ≤ 30 mL/min.

Patients who completed PETRO on 50 mg b.i.d. were switched to 150 mg q.d. upon entry in the PETRO-Ex study (N= 93 patients). All other patients were initially maintained on the same dabigatran etexilate doses as they received in the PETRO study. Patients who were down titrated to 50 mg q.d. based on a glomerular filtration rate ≤ 50 mL/min during PETRO were excluded from the long-term trial; patients down-titrated in other dose levels remained on the q.d. treatment at that dose.

Results

Of the 432 patients treated with dabigatran in the PETRO study, 396 completed treatment according to protocol and of these, 361 patients (91%) were enrolled into the PETRO-Ex study. The warfarin arm of the PETRO study was stopped in PETRO-Ex. At entry in PETRO-Ex, patients were a mean of 69.7 ± 8.2 years old, 16.3% female, had a median duration of atrial fibrillation of 4.2 years and a median of 2 stroke risk factors. Use of aspirin in PETRO-Ex was based on the investigator's judgment.

Due to a high frequency of major bleeding events in the 300 mg b.i.d. group (N=162) after several months of extended treatment, with or without aspirin, the Data Safety and Monitoring Board (DSMB) recommended and the Steering Committee agreed that all patients receiving 300 mg b.i.d. be converted to either 300 mg q.d. or 150 mg b.i.d. Similarly, an increased frequency of thromboembolic events in the treatment group receiving a dose of less than 300 mg/day (N=103), led the DSMB to recommend that these patients be up-titrated to either 300 mg q.d. or 150 mg b.i.d. The Steering Committee agreed. Most of the exposure was with dabigatran etexilate 150 mg b.i.d. dose (683.9 patient years) followed by 300 mg q.d. (198.7 patient years), 300 mg b.i.d. (82.0 patient years), 150 mg q.d. (58.5 patient years) and 50 mg b.i.d. (23.5 patient years). The total exposure reflects both trials, PETRO and PETRO-Ex, together.

Thromboembolic events and stroke rate were lowest in the dabigatran etexilate 150 mg b.i.d. (1% per year) and 300 mg b.i.d. (1.2% per year) treatments. During treatment with ≤ 150 mg/day of dabigatran etexilate, the annualized thromboembolic event rate was over 5.0 per 100 patient years.

5

Major bleeding events were relevantly higher in the dabigatran etexilate 300 mg b.i.d. compared to the 150 mg b.i.d. and 300 mg q.d. treatments (12.2 vs. 4.2 vs. 2.5% per year). There were 3 major bleeds in the 150 mg q.d. dose. Combined with the data on 50 mg b.i.d., the major bleed rate at doses ≤ 150 mg/day was 3.7% per year (Figure 1). The bleeding event rate was significantly higher while on concomitant aspirin (8.5% vs. 3.2% per year; risk ratio 2.70 and CI 1.49-4.86). Five of the major bleeds were fatal; 4 on 150 mg b.i.d. and 1 on 300 mg q.d. Three of these fatal bleeds were intracranial bleeds, one was a GI bleed, and one was an aortic dissection. There was one more intracranial bleed, which was non-fatal.

Table 1. Summary of PETRO and PETRO-Ex results

Dabigatran etexilate dose	50 mg q.d.	50 mg b.i.d.	150 mg q.d.	300 mg q.d.	150 mg b.i.d.	300 mg b.i.d.	Total
Subjects treated	1	105	103	90	356	162	432
Total exposure (Patient years)	0.05	23.51	58.52	198.68	683.88	82.01	1046.66
Major Bleeds	0	0	3(5.1)	5(2.5)	29(4.2)	10(12.2)	44(4.2)
Of these, without aspirin	0	0	3(6.5)	3(2.1)	18(3.2)	4(6.3)	26(3.2)
with aspirin	0	0	0	2(3.6)	11(8.7)	6(32.7)	19(8.5)
Stroke and Systemic Thromboembolism	0	3(12.8)	3(5.1)	5(2.5)	7(1.0)	1(1.2)	20(1.9)
TIA	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
MI	0	0	0	1(0.5)	6(0.9)	0	7(0.7)
Other MACE	0	2(8.5)	0	1(0.5)	7(1.0)	1(1.2)	11(1.1)
Adverse Events leading to premature discontinuation	0	5(21.3)	8(13.7)	19(9.6)	67(9.8)	21(25.6)	120(11.5)
ALT or AST >3xULN and Bili >2xULN within 30 days	0	0	0	1(0.5)	3 (0.4)	0	4 (0.4)

ALT or AST >2xULN	0	0	2(3.4)	3(1.5)	21(3.1)	4(4.9)	30(2.9)
ALT or AST >3xULN	0	0	0	3(1.5)	13(1.9)	2(2.4)	18(1.7)
ALT or AST >5xULN	0	0	0	3(1.5)	7(1.0)	1(1.2)	11(1.1)
ALT=Alanine Transaminase; AST=Aspartate Transaminase; Bili=Total Bilirubin; CNS= Central Nervous System; MACE= Major Adverse Cardiac Event; MI= Myocardial Infarction; TIA= Transient Ischemic Attack; ULN=Upper Limit of Normal							

The data presented in Table 1 are illustrated in Figure 1.

During the course of the trial, 18 patients (1.7% per year) had elevated liver transaminases, AST or ALT >3xULN, of whom 11 pts (1.1% per year) had transaminases (AST or ALT) >5xULN. There were four patients (0.4% per year) with concomitant bilirubin elevation >2xULN within 30 days of transaminase elevations >3xULN. All of these cases were due to alternative clinical causes.

In all, 9 of the 18 cases with AST or ALT >3xULN, after investigation, had an explanatory clinical diagnosis. In 10 of the 16 on treatment cases, the LFT abnormality resolved with continuation of dabigatran and in 5 cases after stopping of dabigatran; one patient with an on-treatment LFT abnormality died from heart failure and sepsis believed contributory to the abnormalities in liver function. A second patient with unknown outcome had discontinued dabigatran treatment (due to bleeding) three weeks prior to development of liver function abnormalities (off treatment). The details of individual patients with LFT abnormalities and any associated hepatobiliary problems are presented in Table 2.

Table 2. INDIVIDUAL PATIENTS WITH LFT ABNORMALITIES						
Age	Sex	LFT abnormality		Alternative Diagnosis	Action taken with Study medicine	Final Outcome/ Comment
		ALT /ULN	AST /ULN			
72	F	>3x	>3x	[Isolated increase]	Discontinued	Recovered
67	M	–	>5x [#]	Adenocarcinoma of Pancreas	[Off-treatment]	Fatal
78	F	>5x	–	[Isolated increase]	Continued	Recovered
76	M	>5x [#]	>5x [#]	Cholelithiasis	Discontinued	Recovered

69	M	>5x	>5x	Cholelithiasis	Continued	Recovered
65	M	>3x	–	Diarrhea	Continued	Recovered
78	M	–	>5x	Sepsis	Continued	2 months after LFT increase, Patient died due to heart failure
62	M	–	>3x	[Isolated increase]	Continued	Recovered
78	M	>3x	–	[Isolated increase]	Continued	Recovered
64	F	>5x	>3x	[Isolated increase]	Discontinued	Recovered
81	M	>5x	>3x	[Isolated increase]	[Off treatment]	Dabigatran was discontinued for a bleeding event 3 weeks prior to LFT increase
74	F	>3x [#]	>5x [#]	Gall stones	Reinstated	Recovered
51	M	–	>3x	Cholelithiasis	Continued	Recovered
73	M	>3x	–	Hepatitis	Continued	Recovered
73	F	>5x [#]	>5x [#]	Cholecystitis	Continued	Recovered
68	F	>3x	–	[Isolated increase]	Discontinued	Recovered
68	M	–	>5x	[Isolated increase]	Discontinued	Recovered
63	M	–	>5x	[Isolated increase]	Reinstated	Recovered
[#] with concomitant Bilirubin elevation to >2xULN ALT=Alanine Transaminase; AST=Aspartate Transaminase; Bili=Total Bilirubin; F=Female; M=Male; ULN=Upper Limit of Normal						

Serious adverse events were recorded in 184 patients (51%), including bleeding and thrombotic events. The most common class of reported events was cardiac disorders (80 pts; 22%), followed by infections (34 pts; 9.4%), nervous system disorders (33 pts; 9.1%) and gastrointestinal disorders (28 pts; 7.8%). Other than bleeding and thrombotic events, no specific pattern emerged.

Major Bleeding Events

The incidence of bleeding events increased proportional to the dose. Major bleeding events are most frequent in patients taking 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate or more, with the highest rate reported in the 300 mg b.i.d. dabigatran etexilate group. Doses of 300 mg twice daily are not

Table 3. Comparison between Recent AF trials and PETRO-Ex

	SPORTIF III (2003)¹²	SPORTIF V (2005)¹³	ACTIVE W (2006)¹⁵	BAFTA (2007)²⁰	PETRO-Ex
Study Medicine or Interventions	Warfarin vs. Ximelagatran	Warfarin vs. Ximelagatran	Clopidogrel + ASA vs. Warfarin	ASA 75 mg/d vs. Warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg b.i.d. vs 300 mg b.i.d. vs 300 mg q.d. vs 150 mg q.d.
N, participants	3407	3922	6706	973	361
Age (mean)	~70 years	71.6 years	70.2 years	81.4 years	69.7 years
Male	69%	69%	66%	55%	73%
Mean follow-up	1.45 years	1.66 years	1.3 years	2.7 years	2.5 years
Myocardial Infarction	1.1% (ximelagatran) 0.6% (warfarin)	1.0% (ximelagatran) 1.4% (warfarin)	0.6% (warfarin)	1.1% (warfarin)	0.7% (Dabigatran etexilate All doses)
LFT abnormalities >3 xULN (per 100 patient years)	6% (ximelagatran) 1% (warfarin)	6% (ximelagatran) 0.8% (warfarin)	NR	NR	1.7% (Dabigatran etexilate All doses)
Major bleeding events (per 100 patient years)	1.3% (ximelagatran 36 mg b.i.d.) 1.7% (warfarin)	2.4% (ximelagatran 36 mg b.i.d.) 3.1% (warfarin)	2.2% (warfarin)	1.9% (warfarin)	3.2%* (Dabigatran etexilate 150 mg b.i.d.)
Stroke and systemic embolism (per 100 patient years)	1.6% (ximelagatran 36 mg b.i.d.) 2.3% (warfarin)	1.6% (ximelagatran 36 mg b.i.d.) 1.2% (warfarin)	1.5% (warfarin)	1.7% (warfarin)	1.0% (Dabigatran etexilate 150 mg b.i.d.)

*bleeding rate is without concomitant aspirin

ACTIVE W: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events trial; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged trial; LFT = Liver Function Test; PETRO Ex = Extension of Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients With Persistent Atrial Fibrillation trial; SPORTIF = Stroke Prevention using an oral direct Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation trial; ULN = upper limit of normal

Efficacy or Thromboembolic Events

- 5 The limited data suggests that dabigatran etexilate has promising efficacy in stroke prevention. At the two highest doses, stroke or systemic thromboembolic event rates are approximately 1% per year, which is among the lowest reported rates in atrial fibrillation patients at moderate to high risk for stroke. This is similar to or better than the current standard oral standard therapy,

warfarin. This dose is currently being studied on a larger scale in the phase 3 trial. Interestingly, the stroke rate on 300 mg once daily is higher than for 150 mg b.i.d., although this difference is not statistically significant.

5 *Risk-Benefit*

The data from this longitudinal, open-label study of several doses of dabigatran etexilate have established boundaries for both efficacy and safety. Doses of 150 mg per day or less appear to have unacceptably high rates of thromboembolic events with low bleeding rates, while doses of 600 mg per day produce unacceptable rates of bleeding though the stroke risk is low. The risk benefit for the 150 mg b.i.d. dose appears better than 300 mg q.d. with lower stroke rates but higher bleed rates. The pharmacokinetics of the divided dose yield a peak trough plasma concentration ratio of 2:1 versus 6:1 for the same total dose given once daily, a possible explanation of the observed differences. The dose of 150 mg b.i.d. appears to strike the best balance between thromboembolic events and bleeding in patients not having additional risk factors for major bleeding.

From the data presented in Table 1 and in Figure 1 it can be obtained that twice daily (b.i.d.) application of dabigatran etexilate is preferable. Due to the rather low oral bioavailability of dabigatran etexilate on the one hand and the relatively high clearance of dabigatran on the other, the b.i.d. dosage scheme delivers more constant plasma levels of dabigatran.

As is demonstrated by a direct comparison of a 300 mg q.d. and 150 mg b.i.d. treatment regimen, the overall number of thromboembolic events is less under a b.i.d. regimen at the same daily dosage. Therefore the b.i.d. posology is preferred over the q.d. for comparable daily dosages.

25

The data presented in Table 1 and Figure 1 compare various dosages of dabigatran etexilate with respect to the occurrence of thromboembolic events and the risk of major bleeding events. The former is represented by the number of thromboembolic events per 100 years, the latter by the number of bleeding events per 100 years. "Years" or "Subject-years" is the sum(date of last drug intake - date of first drug intake + 1) of all treated subjects / 365.25.

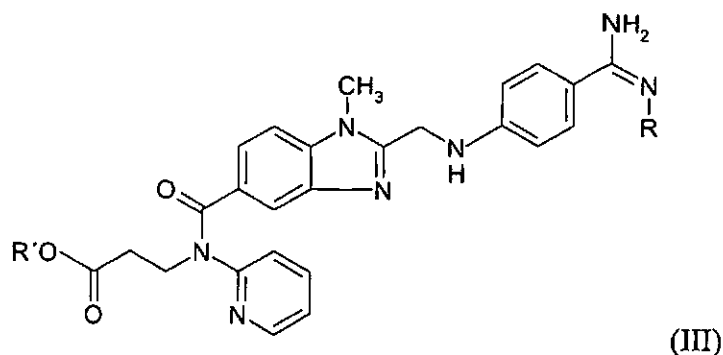
30

When comparing the data the conclusion can be made that a dosage of 50 mg b.i.d. of dabigatran etexilate with more than 12 events per 100 years is not sufficient to achieve satisfactory thromboembolic relief.

- 5 Further, 300 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, although resulting in a low number of thromboembolic events (about 1 event per 100 years), causes a rather high number of bleeding events (more than 12 per 100 years), which will render this dosage less suitable for a long term treatment scheme.

On the other hand, the treatment schemes of 150 mg q.d. and 300 mg q.d. provide less protection from thromboembolic events (about 5 events for 150 mg q.d. and more than 2 events for 300 mg q.d.) while resulting in bleeding events at about the same order of magnitude compared to 150 mg b.i.d.

- 15 The treatment regimen of 150 mg of dabigatran etexilate b.i.d. provides better protection from thromboembolic events compared to 150 mg q.d. and 300 mg q.d. on the one hand and better protection from bleeding events than 300 mg b.i.d. while maintaining the same level of thromboembolic protection as 300 mg b.i.d. Thus, in patients having no additional risk factor for major bleeding as described and defined hereinbefore the above preferred dosage range of from
20 140 mg b.i.d. to 160 mg b.i.d., preferably 150 mg b.i.d., is considered to be suitable for treating atrial fibrillation in humans for a period of time of 3 months, preferably 6 months, more preferably 9 months, more preferably 12 months, more preferably 24 months, more preferably 48 months, and more preferably 10 years or more.
- 25 Due to its prodrug nature, the treatment regimen according to this invention can be applied to other dabigatran ester or salt forms of Formula (III)



wherein R represents any ester moiety with molecular weight of up to 300, preferably of the formula -C(O)-O-C₁-C₈-alkyl or -C(O)-O-C₃-C₈-cycloalkyl, wherein the alkyl can optionally be branched or unbranched and the alkyl and the cycloalkyl can optionally be substituted and R' represents an -C₁-C₈-alkyl or -C₃-C₈-cycloalkyl, wherein the alkyl can optionally be branched or unbranched and the alkyl and the cycloalkyl can optionally be substituted.

Any formulation or modification of the compound of Formula (I) or (III) with a proven bioavailability of 80% to 125%, preferably of 80% to 120%, of the bioavailability obtainable by application of dabigatran etexilate according to this invention may also provide the same or comparable beneficial properties. Bioavailability is understood as the result of methods applied for demonstration of bioequivalence as recommended by the FDA or EMEA in the approval procedure of generic products referring to an already registered (approved) originator product.

The present invention also encompasses a dose unit comprising from 140 mg to 160 mg, preferably 150 mg of dabigatran etexilate for the treatment of atrial fibrillation. In a preferred embodiment the dose unit is a solid form, such as a tablet, capsule, granulate, powder, and the like. For example, such formulations are presented in the Formulations section below. In a particular preferred embodiment the solid form is a capsule containing dabigatran etexilate, coated on isolated tartaric acid core pellets. A particular preferred solid form is described in the Formulations section below.

More than 300 persons have finished both the PETRO and PETRO-Ex studies. These persons were representing different age and gender groups and had different weight and physical

constitution. It has been found however that the results discussed above apply to all individuals likewise.

RELY Clinical Trial Results

5 The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RELY) study was a randomized trial designed to compare two doses of dabigatran with warfarin in patients with atrial fibrillation who were at increased risk of stroke. The design of this study has been published in Ezekowitz MD, Connolly SJ, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, and Yusuf S, *Rationale and design of the RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared to dabigatran*, Am Heart J., 2009, 157:805-810, which is herein incorporated by reference in its entirety.

15 In a non-inferiority trial, 18,113 patients with atrial fibrillation at risk of stroke were randomized to blinded fixed doses of dabigatran 110 mg or 150 mg twice daily versus unblinded adjusted warfarin. Median follow-up was 2.0 years and the primary outcome was stroke or systemic embolism. Rates of the primary outcome were 1.70% per year on warfarin versus 1.55% per year on dabigatran 110 mg (relative risk 0.91, 95% confidence interval 0.75 to 1.12; p [non-inferiority]<0.001) and 1.11% per year on dabigatran 150 mg (relative risk 0.66, 95% confidence interval 0.53 to 0.82; p [superiority]<0.001. Rates of major hemorrhage were 3.46% per year on warfarin versus 2.74% per year on dabigatran 110 mg (p=0.002) and 3.22% per year on dabigatran 150 mg (p=0.32). Rates of hemorrhagic stroke were 0.38% per year on warfarin versus 0.12% per year on dabigatran 110 mg (p<0.001) and 0.10% per year on dabigatran 150 mg (0.14-0.49; p<0.001). Mortality rates were 4.13% per year on warfarin versus 3.74% per year on dabigatran 110 mg (p<0.12) and 3.63% per year on dabigatran 150 mg (p<0.047).

25 Thus, in patients with atrial fibrillation, dabigatran 110 mg was associated with similar rates of stroke and systemic embolism to warfarin, but lower rates of major hemorrhage. Dabigatran 150 mg was associated with lower rates of stroke and systemic embolism than warfarin, but similar rates of major hemorrhage. Accordingly, dabigatran 110 mg demonstrated an improved safety profile over the warfarin therapy and dabigatran 150 mg demonstrated an improved efficacy over the warfarin therapy

Details of the RELY Trial

Methods

Patients were recruited from 951 clinical centers in 44 countries. In brief, patients were eligible if
5 they had atrial fibrillation documented on electrocardiogram at screening or within 6 months; and
at least one of the following: prior stroke or transient ischemic attack; left ventricular ejection
fraction less than 40%; New York Heart Association heart failure symptoms of Class 2 or greater
within 6 months; age at least 75 years; or age at least 65 years with diabetes mellitus,
hypertension or coronary artery disease. Reasons for exclusion included severe heart valve
10 disorder; stroke within 14 days or severe stroke within 6 months; conditions which increased the
risk of hemorrhage; creatinine clearance less than 30 mL/min; active liver disease; or pregnancy.

After providing written informed consent, all trial participants were randomly assigned to one of
two doses of dabigatran or warfarin using a central interactive automated telephone system.
15 Dabigatran was supplied in blinded capsules containing either 110 mg or 150 mg, taken twice
daily. Warfarin was supplied in unblinded 1 mg, 3 mg, or 5 mg tablets and adjusted locally to an
International Normalized Ratio (INR) of 2.0 to 3.0 with at least monthly INR measurements. The
time in therapeutic range was calculated by the method of Rosendaal (Rosendaal FR, *et al.*, *A
method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*, Thromb Haemost, 1993,
20 69:236-239), excluding INRs from the first week and after discontinuations. These data were
reported back to centers with advice for optimal INR control. Concomitant use of aspirin (less
than 100 mg/day) or other antiplatelet agents was allowed. Quinidine was prohibited 2 years after
the trial started due to its potential to interact with dabigatran.

25 Patients were followed at 14 days after randomization, at 1 and 3 months, every 3 months
thereafter in the first year and then every 4 months until study end. Liver function testing was
performed monthly during the first year of follow-up. Following a pre-specified evaluation of
liver function tests after 6000 dabigatran patients had been followed for 6 months or longer, the
Data Monitoring Committee (DMC) recommended that liver function testing be reduced to occur
30 at the regular visits.

The primary study outcome was stroke or systemic embolism. The primary safety outcome was major hemorrhage. Secondary outcomes were stroke, systemic embolism and death. Other outcomes were myocardial infarction, pulmonary embolism, transient ischemic attacks, and hospitalizations. The primary net benefit-risk outcome was the composite of stroke, systemic
5 embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death or major hemorrhage. Stroke was defined as sudden onset of focal neurological deficit consistent with the territory of a major cerebral artery and categorized as ischemic, hemorrhagic or unspecified. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke was not considered as hemorrhagic stroke. Intracranial hemorrhage included hemorrhagic stroke and sub-dural or sub-arachnoid hemorrhage. Systemic embolism was an acute vascular occlusion of an extremity or organ documented by imaging, surgery or autopsy. Major bleeding was defined as a reduction in hemoglobin level of at least 2.0 g/L or transfusion of at least 2 units of blood or symptomatic bleeding in a critical area or organ. Life-threatening bleeding was a subset of major bleeding that included fatal bleeding,
15 requiring transfusion of more than 4 units of blood or requiring inotropic agents or necessitating surgery. All other bleeding was considered minor.

All primary and secondary outcome events were blindly and doubly adjudicated. An international team of adjudicators reviewed documents in local languages after blinding; or documents were
20 translated by a independent group and blinded centrally. All transient ischemic attacks were reviewed to ensure that strokes had not been missed. To detect possible unreported events, symptom questionnaires were regularly administered to patients, and adverse events and hospitalization reports were scrutinized for unreported primary or secondary outcomes.

25 *Statistical Analysis*

The primary analysis was designed to test if either dose of dabigatran was non-inferior to warfarin using Cox proportional hazard modeling. To satisfy the non-inferiority hypothesis, the upper bound of the one-sided 97.5% confidence interval of the relative risk (dabigatran:warfarin) needed to fall below 1.46. This non-inferiority margin was derived from a meta-analysis of trials of
30 vitamin K antagonists against control in atrial fibrillation using the lower bound of that 95% confidence interval of the relative risk (warfarin: control). The margin of 1.46 would guarantee

that 50% of the benefit of Vitamin K antagonists over control for reduction of stroke or systemic embolism would be preserved. To account for testing of both dabigatran doses against warfarin, we planned to test if the maximum of the two p-values was less than 0.025, one-sided, in which case both hypotheses would be rejected. If maximum of the two p-values was greater than 0.025, the minimum of the two p-values must be less than 0.0125, one-sided, to claim statistical significance. All analyses were based on intention-to-treat. We planned to enroll 15,000 patients, which we estimated would provide 84% power to evaluate non-inferiority of each dose of dabigatran. Two protocol changes were made by the Operations Committee during patient enrollment without knowledge of emerging treatment effects. These were enforcement of balanced enrollment of warfarin naïve (less than 61 days exposure to warfarin ever) and warfarin experienced patients; and an increase in study size to 18,000 patients to increase statistical power to compare each dabigatran dose against warfarin. An independent DMC reviewed unblinded study data and performed 2 pre-specified interim analyses of efficacy with a plan to recommend study termination if the benefit of dabigatran exceeded 3 standard deviations and persisted on repeat analysis 3 months later.

Patient Characteristics and Follow-Up

There were 18,113 patients enrolled between December 22, 2005, and December 15, 2007. Treatment groups were well balanced at baseline (Table 4). The mean age was 71 years and 64% were males. Half of patients were warfarin experienced. The mean CHADS2 score (a measure of stroke risk) was 2.1.

Final follow-up visits occurred between December 15, 2008, and March 15, 2009. The median follow-up was 2.0 years and was 99.9% complete, with 20 patients lost to follow-up. The rates of discontinuation for dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, and warfarin were 14%, 15%, and 10% at one year and 23%, 25%, and 19% at 2.5 years, respectively. In-trial continuous aspirin use occurred in 23.5%, 21.6%, and 23.1% of patients on dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, and warfarin, respectively. The mean time in therapeutic range for patients on warfarin was 64%.

Table 4: Baseline Characteristics

	Dabigatran 110 mg b.i.d.	Dabigatran 150 mg b.i.d.	Warfarin
Number randomized	6015	6076	6022
Mean age (yrs) (SD)	71.4 (8.6)	71.5 (8.8)	71.6 (8.6)
Mean weight (kg) (SD)	82.9 (19.9)	82.46 (19.4)	82.70 (19.7)
Mean BP systolic (mmHg) (SD)	130.8 (17.5)	131.0 (17.6)	131.2 (17.4)
Mean BP diastolic (mmHg) (SD)	77.0 (10.6)	77.0 (10.6)	77.1 (10.4)
Male (%)	3865 (64.3)	3840 (63.2)	3809 (63.3)
AF type			
Persistent (%)	1950 (32.4)	1909 (31.4)	1930 (32.0)
Paroxysmal (%)	1929 (32.1)	1978 (32.6)	2036 (33.8)
Permanent (%)	2132 (35.4)	2188 (36.0)	2055 (34.1)
CHADS ₂ Score** (mean) (SD)	2.1 (1.1)	2.2 (1.2)	2.1 (1.1)
0 - 1 (%)	1958 (32.6)	1958 (32.2)	1862 (30.9)
2 (%)	2088 (34.7)	2137 (35.2)	2230 (37.0)
3 - 6 (%)	1968 (32.7)	1981 (32.6)	1933 (32.1)
Prior stroke or Transient Ischemic Attack (%)	1195 (19.9)	1233 (20.3)	1195 (19.8)
Prior Myocardial infarction(%)	1008 (16.8)	1029 (16.9)	968 (16.1)
Heart failure (%)	1937 (32.2)	1934 (31.8)	1922 (31.9)
Diabetes Mellitus (%)	1409 (23.4)	1402 (23.1)	1410 (23.4)
Hypertension (%)	4738 (78.8)	4795 (78.9)	4750 (78.9)
Baseline Medications			
Aspirin	2404 (40.0)	2352 (38.7)	2442 (40.6)
ARB or ACE I	3987 (66.3)	4053 (66.7)	3939 (65.5)
Beta-blocker	3784 (62.9)	3872 (63.7)	3719 (61.8)
Amiodarone	624 (10.4)	665 (10.9)	644 (10.7)
Statin	2698 (44.9)	2667 (43.9)	2673 (44.4)
Proton pump inhibitor	812 (13.5)	847 (13.9)	832 (13.8)
H ₂ receptor antagonist	225 (3.7)	241 (4.0)	256 (4.3)
Warfarin inexperienced*	3011 (50.1)	3049 (50.2)	2929 (48.6)

*By study definition of <2 months of vitamin K antagonist use ever.

**CHADS₂ score= a common stroke risk stratification score which gives one point each for congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes mellitus, and 2 points for prior stroke or TIA (16)

Abbreviations: AF= atrial fibrillation, ARB= angiotensin receptor blocker, ACE-I= angiotensin converting enzyme inhibitor, statin= HMG-CoA reductase inhibitors

Primary Outcome

Stroke or systemic embolism occurred in 182 patients on dabigatran 110 mg (1.55% per year), 133 patients on dabigatran 150 mg (1.11% per year) and in 198 patients on warfarin (1.70% per year) (Table 5 and Figure 2). Both doses of dabigatran were non-inferior to warfarin ($p<0.001$). Dabigatran 150 mg was also superior to warfarin (relative risk [RR] 0.66, 95% confidence interval [CI] 0.53 to 0.82; $p<0.001$), but dabigatran 110 mg was not (RR 0.91, 95% CI 0.75 to 1.12; $p=0.37$). Rates of hemorrhagic stroke were 0.38% per year on warfarin compared with 0.12% per year on dabigatran 110 mg (RR 0.31 95% CI 0.17 to 0.56; $p<0.001$) and 0.10% per year on dabigatran 150 mg (RR 0.26, 95% CI 0.14 to 0.49; $p<0.001$).

Table 5: Efficacy Outcomes															
	Dabigatran 110 mg N=6015		Dabigatran 150 mg N=6076		Warfarin N=6022		Dabigatran 110 mg vs. Warfarin			Dabigatran 150 mg vs. Warfarin			Dabigatran 150 mg vs. 110 mg		
Event	N	Rate	N	Rate	N	Rate	RR	CI	P	RR	CI	P	RR	CI	P
Stroke or systemic embolism	182	1.55	133	1.11	198	1.70	0.91	0.75-1.12	<0.001 (NI) 0.37 (sup)	0.66	0.53-0.82	<0.001 (NI) <0.001 (sup)	0.72	0.58-0.90	0.004
Stroke	171	1.45	121	1.01	184	1.58	0.92	0.75-1.14	0.44 (sup)	0.64	0.51-0.81	<0.001 (sup)	0.70	0.55-0.88	0.002
Hemorrhagic	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31	0.17-0.56	<0.001 (sup)	0.26	0.14-0.49	<0.001 (sup)	0.85	0.39-1.83	0.67
Ischemic or Unspecified	159	1.35	110	0.92	141	1.21	1.12	0.89-1.41	0.32 (sup)	0.76	0.59-0.98	0.034 (sup)	0.68	0.53-0.87	0.002

Non-disabling Stroke Modified Rankin 0-2	60	0.51	43	0.36	68	0.58	0.87	0.62- 1.24	0.45 (sup)	0.62	0.42- 0.91	0.01 (sup)	0.71	0.48- 1.05	0.08
Disabling or Fatal Stroke Modified Rankin 3-6	112	0.95	80	0.67	118	1.01	0.94	0.73- 1.22	0.65 (sup)	0.66	0.50- 0.88	0.005 (sup)	0.70	0.53- 0.94	0.02
Myocardial Infarction	86	0.73	89	0.74	63	0.54	1.35	0.98- 1.87	0.069 (sup)	1.38	1.00- 1.91	0.048 (sup)	1.02	0.76- 1.38	0.89
Pulmonary embolism	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26	0.57- 2.78	0.56 (sup)	1.61	0.76- 3.42	0.21 (sup)	1.27	0.63- 2.56	0.50
First Hospitalization	2311	25.1	2430	26.7	2458	27.5	0.92	0.87- 0.97	0.003 (sup)	0.97	0.92- 1.03	0.34 (sup)	1.06	1.00- 1.12	0.04
Vascular Death	288	2.42	273	2.27	317	2.69	0.90	0.77- 1.06	0.19 (sup)	0.84	0.72- 0.99	0.038 (sup)	0.94	0.79- 1.11	0.44
All Death	445	3.74	437	3.63	487	4.13	0.90	0.79- 1.03	0.12 (sup)	0.88	0.77- 1.00	0.047 (sup)	0.97	0.85- 1.11	0.66
NI=non-inferiority, sup=superiority Rate= Rate/100 Person Years CI= 95% Confidence Interval															

Other Outcomes

Rates of death from any cause were 4.13% per year on warfarin compared with 3.74% per year on dabigatran 110 mg (RR 0.90, 95% CI 0.79 to 1.03; p=0.12), and 3.63% per year on dabigatran 150 mg (RR 0.88, 95% CI 0.77 to 1.00; p=0.047). Myocardial infarction occurred at a rate of 0.54% per year on warfarin and more often on dabigatran; at 0.73% per year on 110 mg (RR 1.35, 95% CI 0.98 to 1.87; p=0.069), and at 0.74% per year on 150 mg (RR 1.38, 95% CI 1.00 to 1.91; p=0.048).

10 Bleeding

Rates of major bleeding were 3.46% per year on warfarin compared with 2.74% per year on dabigatran 110 mg (RR 0.79, 95% CI 0.68 to 0.92; p=0.002) and 3.22% per year on dabigatran 150 mg (RR 0.93, 95% CI 0.81 to 1.07; p=0.32) (Table 6). Rates of life-threatening bleeding, intracranial bleeding, and total bleeding were higher with warfarin than with either dose of dabigatran. With dabigatran 150 mg, there was a higher rate of major gastrointestinal bleeding than with warfarin.

Table 6: Bleeding and Net Benefit

Event	Dabigatran 110 mg		Dabigatran 150 mg		Warfarin		Dabigatran 110 mg vs. Warfarin			Dabigatran 150 mg vs. Warfarin			Dabigatran 150 mg vs. 110 mg		
	N	Rate	N	Rate	N	Rate	RR	CI	P	RR	CI	P	RR	CI	P
Any Major Bleeding	318	2.74	375	3.22	396	3.46	0.79	0.68-0.92	0.002	0.93	0.81-1.07	0.32	1.17	1.01-1.36	0.04
- Life threatening	143	1.21	175	1.47	210	1.80	0.67	0.54-0.83	<0.001	0.82	0.67-1.00	0.047	1.21	0.97-1.51	0.09
- Other Major	196	1.67	226	1.92	208	1.80	0.93	0.77-1.14	0.50	1.07	0.89-1.29	0.48	1.14	0.95-1.39	0.17
Minor Bleeding	1566	16.22	1787	18.87	1930	21.03	0.79	0.74-0.84	<0.001	0.91	0.86-0.97	0.005	1.16	1.08-1.24	<0.001
Major or Minor Bleeding	1740	18.38	1977	21.39	2141	23.92	0.78	0.74-0.84	<0.001	0.91	0.86-0.97	0.002	1.16	1.09-1.23	<0.001
Intracranial Bleeding	25	0.21	36	0.30	85	0.72	0.29	0.19-0.45	<0.001	0.41	0.28-0.61	<0.001	1.42	0.86-2.37	0.17
Extracranial Bleeding	295	2.24	342	2.93	314	2.73	0.93	0.79-1.09	0.38	1.07	0.92-1.25	0.36	1.15	0.99-1.35	0.08
Major gastro-intestinal Bleeding	133	1.13	182	1.54	120	1.03	1.10	0.86-1.41	0.43	1.50	1.19-1.89	<0.001	1.36	1.09-1.70	0.007
Stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction death or major bleed	842	7.37	830	7.22	900	7.99	0.92	0.84-1.01	0.097	0.90	0.82-0.99	0.04	0.98	0.89-1.08	0.66

Rate: Rate/100 Person Years

CI: 95% Confidence Interval

All p values are for superiority. Hemorrhagic stroke was counted both as a stroke in Table 5, as a major/life-threatening bleeding and is part of intracranial bleeding in Table 6.

The net benefit-risk outcome consisted of major vascular events, major bleeding and death. The rates of this combined end point were 7.99% per year on warfarin compared with 7.37% per year on dabigatran 110 mg (RR 0.92, 95% CI 0.84 to 1.01; p=0.097) and 7.22% per year on dabigatran 150 mg (RR 0.90, 95% CI 0.82 to 0.99; p=0.04).

Comparison of Dabigatran Doses

Compared to the 110 mg dose, dabigatran 150 mg reduced the risk of stroke or systemic embolism (p=0.004). This difference was driven mostly by a decrease in stroke of ischemic or unspecified etiology, while rates of hemorrhagic stroke were similar in both groups. There was no difference in either vascular or total mortality between the doses. On the other hand, as compared to dabigatran 110 mg, 150 mg increased the risk of major bleeding (p=0.04) and also increased gastrointestinal, minor, and total bleeding. The net clinical benefit was almost identical for the two doses.

Adverse Events and Liver Function Testing

There was an increase in adverse events related to dyspepsia with dabigatran (Table 7). Serum aspartate or alanine aminotransferase elevations of greater than 3 times the upper limit of normal did not occur more frequently with dabigatran at either dose than with warfarin.

Table 7: Study Drug Discontinuation, Adverse Events and Liver Function Tests			
	Dabigatran 110 mg (%) N=6015	Dabigatran 150 mg (%) N=6076	Warfarin (%) N=6022
Study Drug Discontinuation			
At one year	XXXX (14)	XXXX (15)	XXXX (10)
At two years	XXXX (23)	XXXX (25)	XXXX (19)
Reason for discontinuation:			
Patient decision	XXX (7.3)	XXX (7.8)	XXX (6.2)
Outcome event	XXX (3.2)	XXX (2.7)	XXX (2.2)
SAE**	156 (2.6)	158 (2.6)	95 (1.6)

Gastrointestinal disorders [†]	XXX (2.7)	XXX (2.8)	XXX (0.8)
Gastrointestinal bleeding	XXX (1.0)	XXX (1.4)	XXX (0.9)
Adverse Event*			
Dyspepsia	367 (6.1)	345 (5.7)	83 (1.4)
Dizziness	457 (7.6)	458 (7.6)	555 (9.3)
Dyspnoea	497 (8.3)	525 (8.7)	550 (9.2)
Peripheral edema	446 (7.5)	442 (7.3)	453 (7.6)
Fatigue	370 (6.2)	367 (6.1)	353 (5.9)
Cough	319 (5.3)	310 (5.1)	345 (5.8)
Chest pain	288 (4.8)	355 (5.9)	342 (5.7)
Back pain	295 (4.9)	289 (4.8)	331 (5.5)
Arthralgia	249 (4.2)	313 (5.2)	328 (5.5)
Nasopharyngitis	314 (5.2)	309 (5.1)	327 (5.5)
Diarrhea	355 (5.9)	367 (6.1)	327 (5.5)
Atrial fibrillation	303 (5.1)	313 (5.2)	326 (5.4)
Urinary tract infection	242 (4.0)	253 (4.2)	315 (5.3)
Upper respiratory tract infection	266 (4.4)	261 (4.3)	297 (5.0)
Liver Function Test Abnormalities			
ALT or AST >3xULN	121 (2.0)	111 (1.8)	126 (2.1)
ALT or AST >3xULN with concurrent bilirubin >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	22 (0.4)
Hepatobiliary Adverse Events			
hepatobiliary disorders (SAE) [‡]	25 (0.4)	28 (0.5)	25 (0.4)
hepatobiliary disorders (AE) [‡]	121(2.0)	123 (2.0)	132 (2.2)
[†] Including pain, vomiting and diarrhea. *Includes adverse events reported in >5% of the overall population. Based on reports occurring on study treatment. **Occurred less frequently on warfarin than on either dose of dabigatran (p<0.001). ALT = alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase, AE= adverse event, SAE= serious adverse event, ULN= upper limit of normal. [‡] Clinical and/or biochemical liver dysfunction requiring hospitalization. £ Jaundice, nausea and vomiting, abdominal pain, itching, lethargy and fatigue			

Important Sub-groups

For most of the pre-specified subgroups, no significant interaction with the treatment effect of dabigatran (at either dose) was seen (Figure 3). There was no significant interaction between the treatment effect of dabigatran and prior warfarin experience. Although dabigatran is 80% renally excreted, there was no interaction with baseline calculated creatinine clearance.

Discussion

In the RELY trial, two blinded fixed-dose regimens of dabigatran (110 mg twice daily and 150 mg twice daily) were compared with adjusted-dose warfarin in patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Both dabigatran doses were non-inferior to warfarin with respect to the primary efficacy end point of stroke or systemic embolism. In addition, the higher dose was superior with respect to stroke or systemic embolism and the lower dose was superior with respect to major bleeding. Furthermore, the higher dose of dabigatran was associated with fewer total deaths and deaths from vascular cause than warfarin.

Previous studies seeking to identify a safe and effective alternative to warfarin in patients with atrial fibrillation have all suffered from specific limitations. The combination of clopidogrel and aspirin was more effective than aspirin alone, The ACTIVE Investigators, *Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med. 2009, 360, but less effective than warfarin, ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial*, Lancet, 2005, 367:1903-1912. Sub-cutaneous idraparin was more effective than warfarin but with a substantially higher risk of bleeding, Amadeus Investigators, *et al.*, *Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial*, Lancet, 2008 Jan 26, 371(9609):315-321. Ximelagatran, an earlier direct thrombin inhibitor, appeared to have similar efficacy and safety to warfarin, but was found to be hepatotoxic, Deiner HC, *Executive Steering Committee Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Pooled Analysis from the SPORTIF III and V Studies*, Cerebrovasc Dis, 2006, 21:279-293. In contrast, in the serial measurement of liver function tests, there was no evidence of hepatotoxicity with dabigatran.

The most devastating complication of warfarin therapy is intracranial hemorrhage, especially hemorrhagic stroke. Compared to aspirin, warfarin doubles the risk of intracranial hemorrhage, Hart, RG, *supra*. It is therefore an important advantage of both doses of dabigatran that they

reduced this complication compared to warfarin by more than two thirds, without compromising efficacy against ischemic stroke. The rate of major bleeding on warfarin was higher in this study than in some previous trials (Deiner HC, *supra*; The ACTIVE Investigators, *supra*; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, *supra*). This is partly explained by a more inclusive
5 definition of major bleeding in this study. There was an increase in gastrointestinal bleeding with the higher dabigatran dose despite the overall lower rates of bleeding at other sites. To enhance absorption of dabigatran, a low pH is required. Therefore, dabigatran capsules contain dabigatran-coated pellets with a tartaric acid core. This acidity may explain the increased incidence of dyspeptic symptoms with both dabigatran doses and the increased risk of
10 gastrointestinal bleeding with the 150 mg dose.

The benefit of dabigatran may be explained in part by the twice daily dosing of dabigatran, which, with an elimination half-life of 12 to 17 hours, reduces variability in anticoagulant effect, especially compared to warfarin, which is difficult to control. Warfarin broadly inhibits
15 coagulation (inhibiting Factors II, VII, IX, X, Proteins C and S). By selectively inhibiting only thrombin, dabigatran may achieve antithrombotic efficacy while preserving some other hemostatic mechanisms in the coagulation system to mitigate potential bleeding.

Limitations of the study are its use of open-label warfarin, which could have introduced a
20 potential bias in reporting or adjudication of events; and its relatively short duration of follow-up. The decision not to blind adjusted dose warfarin was based on the goal to have the most realistic dosing of warfarin and on the expectation that warfarin un-blinding would often occur at the time of events. Control of warfarin anticoagulation was comparable to that in previously reported global clinical trials (with a time in therapeutic range of 64%), even though half of our patients
25 were warfarin naïve, a group less likely to have good control (Rosendaal FR, *et al.*, *supra*; The ACTIVE Investigators, *supra*).

The net outcome in terms of overall benefit and risk was comparable between the two doses of dabigatran. However, this overall similarity is due to that fact that the lower ischemic risk with
30 dabigatran 150 mg is balanced by the lower hemorrhagic risk with dabigatran 110 mg. These findings suggest that the dose of dabigatran could potentially be tailored to specific patient risk

characteristics, although this concept was not specifically tested in our trial. The results of the clinical investigations suggest that the use of 150 mg b.i.d. dabigatran etexilate, possibly in form of its pharmaceutically acceptable acid addition salts, is particularly preferred in patients having no additional risk factors for major bleeds as described and defined hereinbefore.

5

In conclusion, we compared two doses of dabigatran with warfarin in patients with atrial fibrillation at risk of stroke. Dabigatran 110 mg was associated with similar rates of stroke and systemic embolism, and lower rates of major hemorrhage, than warfarin. Dabigatran 150 mg was associated with lower rates of stroke and systemic embolism, and similar rates of major hemorrhage.

Contraindications and Special Warnings and Precautions

There are several contraindications for treatment with dabigatran: known hypersensitivity to dabigatran or dabigatran etexilate or to one of the excipients of the product; patients with severe
15 renal impairment (creatinine clearance of <30 mL/min); hemorrhagic manifestations, active bleeding, patients with a bleeding diathesis, or patients with spontaneous or pharmacological impairment of hemostasis; organ lesions at risk of clinically significant bleeding, including hemorrhagic stroke within the last 6 months; patients with an indwelling spinal or epidural catheter and during the first hour after removal; and concomitant treatment with quinidine,
20 verapamil, etc. or alternatively concom P-gp inhibitors.

Hepatic impairment: Patients with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh classification B and C) or liver disease expected to have any impact on survival including but not limited to the persistent elevation of liver enzymes >2 Upper Limit Normal (ULN), or hepatitis A,
25 B, or C, or expected to have any impact on survival were excluded in clinical trials. Therefore the use of dabigatran etexilate is generally not recommended in this population.

Hemorrhagic risk: Due to the pharmacological mode of action, the use of dabigatran etexilate can principally lead to an increased risk of bleeding complications. In addition, factors, such as renal
30 function or strong P-gp-inhibitor comedication are known to increase dabigatran plasma levels to different degrees. As has been shown in different clinical settings, an increase in dabigatran

plasma levels does not automatically lead to an increased bleeding risk. In those cases, where such factors are known to increase the bleeding risk and outweigh the clinical benefit, posology recommendations are given as appropriate. If different multivariate factors may lead to an unknown hemorrhagic risk it is advised to carefully monitor patients for signs of bleeding complications.

The instant invention is preferably directed to the treatment of patients that are not characterized by an increased risk of bleeding complications. In these patients, the recommended posology and dosage for the prevention of stroke is 150 mg b.i.d.

Close observation (looking for signs of bleeding or anemia) is generally required in the following situations that may increase the hemorrhagic risk: (a) recent biopsy, major trauma, or shortly after brain, spinal, or ophthalmologic surgery; (b) treatments liable to increase the hemorrhagic risk, as the association of dabigatran etexilate with treatments that act on hemostasis or coagulation may increase the hemorrhagic risk; and (c) bacterial endocarditis, congenital or acquired bleeding disorders, active ulcerative and angiodysplastic gastrointestinal disease, and hemorrhagic stroke (6 months).

In addition, an increase in the risk of bleeding can occur via specific pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions with some concomitant medications and the following treatments should generally not be administered concomitantly with dabigatran etexilate: unfractionated heparins and heparin derivatives, low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux, desirudin, thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, dextran, sulfinpyrazone, rivaroxaban, prasugrel, and vitamin K antagonists. It should be noted that unfractionated heparin can be administered at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter. The oral application of the strong P-gp inhibitors verapamil, quinidine or amiodarone concomitantly with dabigatran etexilate is known to elevate dabigatran plasma concentrations which may also result in an increased bleeding risk.

Formulations

Dabigatran etexilate is preferably formulated as the methanesulfonate salt (WO 03/074056). The following examples are for illustrating dosage forms according to the present invention and methods for the production thereof that have been applied in the clinical trials referred to in this patent application.

The process for the manufacture of the pharmaceutical compositions used in the mentioned clinical trials is characterized by a series of partial steps. First, the core 1 is produced from pharmaceutically acceptable organic acid. Within the scope of the present invention tartaric acid is used to prepare the core 1. The core material 1 thus obtained is then converted into so-called isolated tartaric acid cores 3 by spraying on an isolating suspension 2. A dabigatran suspension 4 prepared subsequently is sprayed onto these coated cores 3 in one or more process steps by means of a coating process. Finally, the active substance pellets 5 thus obtained are packed into suitable capsules.

Determining the particle sizes of tartaric acid by air jet screening

Measuring device and settings

Measuring device: Air jet screen, e.g., Alpine A 200 LS

Screens: As required

Weight put in: 10 g/screen

Duration: 1 min/screen, then 1 min each up to the maximum weight loss of 0.1 g

Preparation of sample/supply of product

The substance is transferred into a mortar and any lumps present are destroyed by intensive pounding. The screen with rubber seal and cover is placed on a balance, set to zero, and 10.0 g of the pounded substance are weighed onto the screen. The screen together with its contents, rubber seal, and cover are placed on the device. The timer is set to 1 minute and the material is treated by air jet screening for this time. Then the residue is weighed out and documented. This process is repeated until the decrease in the weight of the residue after air jet screening is <0.1 g.

Example 1: Preparation of the Starter Pellets

480 kg of water is heated to 50°C and 120 kg of acacia (gum arabic) are added with stirring in a conventional mixing container having a dished end and stirrer. Stirring is continued at constant temperature until a clear solution is obtained. Once there is a clear solution (usually after 1 to 2 hours), 600 kg of tartaric acid are added with stirring. The tartaric acid is added at constant
5 temperature while stirring is continued. After the addition has ended, the mixture is stirred for about another 5 to 6 hours.

1000 kg of tartaric acid is added to a slowly rotating (3 revolutions per minute) unperforated horizontal pan with a spraying and powder applying unit (e.g., Driamat 2000/2.5). Before
10 spraying starts, a sample of the acid is taken for screening analysis. The acid in question is tartaric acid particles with a particle size in the range from 0.4-0.6 mm. The acid rubber solution obtained by the above method is sprayed onto the tartaric acid particles thus provided. During the spraying, the quantity of air supplied is adjusted to 1000 m³/h and 35°C-75°C. The differential pressure is 2 mbar and the speed of rotation of the pan is 9 revolutions per minute. The nozzles
15 should be arranged at a distance of 350-450 mm from the filling.

The acid rubber solution is sprayed on by alternating with the following steps. After about 4.8 kg of the acid rubber solution has been sprayed onto the tartaric acid particles of particle size 0.4-0.6 mm and the solution has been distributed, about 3.2 kg of tartaric acid powder is sprinkled onto
20 the damp tartaric acid particles. The tartaric acid powder in question consists of fine tartaric acid particles with a particle size of <50 microns. In all, 800 kg of tartaric acid powder are required. After the tartaric acid powder has been sprinkled on and distributed the spray material is dried until a product temperature of about 40°C is reached. This is in turn followed by the spraying on of the acid rubber solution.

25

These cycles are repeated until the acid rubber solution is used up. Once the process has ended, the acid pellets are dried in the pan at 3 rpm for 240 minutes. To prevent caking after the drying has finished, an intermittent program is run at 3 rpm for 3 minutes every hour. In the present instance, this means that the pan is rotated at 3 rpm for 3 minutes at intervals of one hour and then
30 left to stand. The acid pellets are then transferred into a dryer. They are then dried at 60°C over a period of 48 hours. Finally, the particle size distribution is determined by screen analysis. The

particle size with a diameter of 0.6-0.8 mm corresponds to the product. This fraction should make up >85%.

Example 2: Isolation of the Starter Pellets

- 5 To prepare the isolating suspension, 666.1 kg of ethanol are placed in the mixing container and the hydroxypropylmethylcellulose (33.1 kg) is added with stirring at approx. 600 rpm and dissolved. Then under the same conditions 0.6 kg dimethicone are added. Shortly before use, talc (33.1 kg) is added, again with stirring, and suspended.

The acid pellets 1200 kg are poured into the coating apparatus (e.g. GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200) and sprayed therein in the rotating pan with the isolating suspension described above in a continuous spraying process lasting several hours at a spraying rate of 32 kg/h for the 1200 kg mixture or 21 kg/h for the 600 kg mixture. The pellets are also dried continuously with an air supply at up to 70°C.

15

After the GS-Coater has been emptied, the isolated starter pellets are fractionated by screening. The product fraction with a diameter ≤ 1.0 mm is stored and used further.

Example 3: Preparation of the Dabigatran Etexilate Suspension

- 20 26.5 kg of hydroxypropylcellulose are added to 720 kg of isopropanol in a 1200 L mixing container fitted with a propeller stirrer and the mixture is stirred until fully dissolved (about 12 to 60 hours; roughly 500 rpm). Once the solution is clear, 132.3 kg of dabigatran etexilate methanesulfonate (polymorph I) is added with stirring (400 rpm) and the mixture is stirred for about another 20 to 30 minutes. Then 21.15 kg of talc is added at a constant stirring rate and
25 stirring is continued at the same speed for about another 10 to 15 minutes. The steps described above are preferably carried out under a nitrogen atmosphere.

- Any clumps formed are broken up by homogenizing using an UltraTurrax stirrer for about 60 to 200 minutes. The suspension temperature should not exceed 30°C throughout the entire
30 manufacturing process.

The suspension is stirred until ready for further processing to ensure that no sedimentation occurs (at roughly 400 rpm).

If the suspension is stored at below 30°C, it should be further processed within at most 48 hours.

- 5 If, for example, the suspension is manufactured and stored at 22°C, it may be further processed within 60 hours. If the suspension is stored, for example, at 35°C, it should be further processed within at most 24 hours.

Example 4: Preparation of the Dabigatran Etexilate Active Substance Pellets

- 10 A horizontal pan with an unperforated container is used (GS Coater Mod. 600). In contrast to the fluidized bed method, the suspension is sprayed onto the fluidized bed of pellets in the rotating pan by the "top spray" method. It is sprayed on through nozzles 1.4 mm in diameter. The dry air is passed into the bed of pellets through so-called immersion blades and transported away through an opening in the back wall of the coater.

15

- The horizontal pan is charged with 320 kg of the tartaric acid pellets obtained according to Example 2 and the bed of pellets is heated up. Once a product temperature of 43°C has been reached, spraying begins. 900 kg of the suspension prepared previously according to Example 3 is sprayed on, first for 2 hours at a spraying rate of 20 kg/h, then at 24 kg/h and a spray pressure of 0.8 bar. The suspension is stirred constantly. The temperature of the air supplied is at most 75°C. The amount of air supplied is about 1900 m³/h.

20

- Then the pellets are dried in the horizontal pan (5 revolutions per minute) at an air inflow temperature of at least 30°C, at most 50°C, and an air inflow amount of 500 m³/h over a period of about 1 to 2 hours.

25

- 325 kg of the pellets thus obtained are then loaded once more into a horizontal pan and heated to 43°C. 900 kg of the suspension prepared previously according to Example 3 is sprayed on, first for 2 hours at a spraying rate of 20 kg/h, then at 24 kg/h and a spray pressure of 0.8 bar. The suspension is stirred constantly. The temperature of the air supplied is at most 75°C. The amount of air supplied is about 1900 m³/h.

30

Then the pellets are dried in the horizontal pan (5 revolutions per minute) at an air inflow temperature of at least 30°C, at most 50°C, and an air inflow amount of 500 m³/h over a period of about 1 to 2 hours.

5

The dried pellets are then passed through a vibrating screen with a mesh size of 1.6 mm and stored in containers with desiccants until needed for further processing.

Component	[mg] per capsule
Dabigatran etexilate methanesulfonate	172.95 ⁽¹⁾
Acacia (gum arabicum)	8.86
Tartaric acid	177.14
Hydroxymethylpropylcellulose 2910	4.46
Dimethylpolysiloxane 350	0.08
Talc	34.41
Hydroxypropylcellulose	34.59
HPMC-capsule	90 ⁽³⁾
Total	522.4
⁽¹⁾ equals 150 mg free dabigatran etexilate	
⁽³⁾ Weight of the capsule approx. 90 mg	

10

Particularly preferred embodiments of the invention, although already mentioned hereinbefore, are summarized one more time below. The invention relates to method for preventing stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the method comprising administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly preferred the method comprises the administration of 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate in the form of the pharmaceutical composition disclosed hereinbefore by way of example.

15

20

The invention furthermore relates to the use of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the prevention

of stroke in patients suffering from atrial fibrillation wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, wherein the use comprises the b.i.d. administration of 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly preferred the use comprises the administration of 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate
5 in the form of the pharmaceutical composition disclosed hereinbefore by way of example.

The invention relates as well to a medicament for the prevention of stroke in a patient suffering from atrial fibrillation wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the medicament comprising 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a
10 pharmaceutically acceptable salt thereof. Particularly preferred, the medicament is adapted for b.i.d. administration. Particularly preferred the medicament comprises the administration of 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate in the form of the pharmaceutical composition disclosed hereinbefore by way of example.

43

We Claim:

1. A method for preventing stroke in a patient suffering from atrial fibrillation, wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the method comprising administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. Use of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the prevention of stroke in patients suffering from atrial fibrillation wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, wherein the use comprises the b.i.d. administration of 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A medicament for the prevention of stroke in a patient suffering from atrial fibrillation wherein the patient has no risk factors for major bleeding events, the medicament comprising 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The medicament according to claim 3 adapted for b.i.d. administration.
5. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of a major bleeding event, hemorrhagic stroke, intracranial stroke, or mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the patient has not undergone surgery within 10 days.
6. The method according to claim 5, wherein the patient has not undergone surgery within 42 days.
7. The method according to claim 6, wherein the patient has not undergone surgery within 90 days.

8. The method according to claim 7, wherein the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.
9. The method according to claim 5, wherein the patient is at increased risk for hemorrhage than the general population.
10. The method according to claim 5, wherein the patient has at least one risk factor for major bleeding events.
11. The method according to claim 5, wherein the patient has no risk factors for major bleeding events.
12. A medicament for treatment of thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of a major bleeding event, hemorrhagic stroke, intracranial stroke, or mortality according to one of claims 5 to 11.
13. A method for preventing stroke in a patient having at least one stroke, thrombosis, or embolism risk factor and reducing the risk of a major bleeding event or mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient.
14. The method according to claim 13, wherein the stroke, thrombosis, or embolism risk factor is selected from the group consisting of:
 - (a) having an age of at least 75 years;
 - (b) having a history of stroke;
 - (c) having a history of a transient ischemic attack;
 - (d) having a history of a thromboembolic event;
 - (e) having left ventricular dysfunction;
 - (f) having an age of at least 65 years and having high blood pressure;
 - (g) having an age of at least 65 years and having diabetes;
 - (h) having an age of at least 65 years and having coronary artery disease; and

- (i) having an age of at least 65 years and having peripheral artery disease.
15. The method according to claim 13, wherein the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.
16. The method according to claim 13, wherein the patient has atrial fibrillation.
17. The method according to one of claims 5 to 16, further comprising monitoring the patient for bleeding adverse events.
18. The method according to claim 17, comprising:
- (a) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 150 mg b.i.d.;
 - (b) monitoring the patient for bleeding adverse events; and
 - (c) administering to the patient dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, 110 mg b.i.d. if the monitoring determines a bleeding adverse event.
19. The method according to claim 17 or 18, wherein the monitoring occurs over a period of at least 3 months.
20. The method according to claim 17 or 18, wherein the monitoring occurs over a period of at least 6 months.
21. The method according to claim 17 or 18, wherein the monitoring occurs over a period of at least 1 year.
22. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the patient is not suitable for conventional warfarin therapy.

23. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein conventional warfarin therapy is contraindicated.
24. The method according to claim 5, wherein patient has a creatine clearance of more than 30 mL/min.
25. The method according to claim 5, further comprising discontinuing administration of dabigatran if the patient has a creatine clearance of 30 mL/min or less.
26. The method according to one of claims 5 to 16, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered for at least 3 months.
27. The method according to one of claims 5 to 16, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered for at least 6 months.
28. The method according to one of claims 5 to 16, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered for at least 9 months.
29. The method according to one of claims 5 to 16, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered for at least 12 months.
30. The method according to one of claims 5 to 16, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered for at least 48 months.
31. A method for lowering the risk of an adverse event in a patient having a condition being treated with warfarin, the method comprising:
- (a) discontinuing administration of warfarin to the patient; and

- 45
- (b) administering to the patient 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
32. The method according to claim 31, wherein the condition is SPAF.
33. The method according to claim 31, wherein the adverse event is bleeding.
34. A method for preventing stroke in a patient with atrial fibrillation, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient and modifying the administration as necessary to maintain plasma levels of dabigatran in the patient between about 20 ng/mL to about 180 ng/mL, wherein the patient is at a reduced risk for a major bleeding event when compared to conventional warfarin therapy.
35. The method according to claim 34, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 43 ng/mL to about 143 ng/mL.
36. The method according to claim 34, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 50 ng/mL to about 120 ng/mL.
37. The method according to claim 34, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 50 ng/mL to about 70 ng/mL.
38. The method according to claim 34, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 60 ng/mL to about 100 ng/mL.
39. The method according to claim 34, wherein the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.
40. The method according to one of claims 34 to 39, wherein the plasma levels of dabigatran is determined using the standardized lyophilized dabigatran method.

41. A method for preventing or treating thrombosis and preventing a major bleeding event, hemorrhagic stroke, intracranial stroke, or mortality in a patient in need thereof, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the patient and modifying the administration as necessary to maintain plasma levels of dabigatran in the patient between about 20 ng/mL to about 180 ng/mL, wherein the patient is at a reduced risk for a major bleeding event when compared to conventional warfarin therapy and wherein the patient has not undergone surgery within 10 days.
42. The method according to claim 41, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 43 ng/mL to about 143 ng/mL.
43. The method according to claim 41, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 50 ng/mL to about 120 ng/mL.
44. The method according to claim 41, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 50 ng/mL to about 70 ng/mL.
45. The method according to claim 41, wherein the plasma levels of dabigatran are between about 60 ng/mL to about 100 ng/mL.
46. The method according to claim 41, wherein the major bleeding event is a life-threatening bleeding event.
47. The method according to one of claims 41 to 46, wherein the plasma levels of dabigatran etexilate is determined using the standardized lyophilized dabigatran method.
48. Use of dabigatran etexilate or a pharmaceutically acceptable salt thereof for making a medicament for treating atrial fibrillation, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at 150 mg b.i.d. dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

49. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 3 months and more.
50. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 6 months and more.
51. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 9 months.
52. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 12 months.
53. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 24 months.
54. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 48 months.
55. The use according to claim 48, wherein dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered for 10 years.
56. A dose unit comprising 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of atrial fibrillation.
57. A medicament for the treatment of atrial fibrillation bioequivalent within 80% to 125% with respect to a dose unit according to claim 48 under a b.i.d. treatment regimen.
58. A kit comprising:

- (a) a medicament for the treatment of atrial fibrillation comprising solid dose units of 150 mg of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (b) instructions to use one solid dose twice daily.

59. A medicament for preventing stroke in patients with atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 150 mg of dabigatran etexilate b.i.d. wherein events of stroke or systemic embolism as primary outcome are not inferior to unblinded adjusted warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years stroke or systemic embolism is not inferior to conventional warfarin therapy.

60. The medicament according to claim 59, where the primary outcome is 1.70% per year on warfarin versus 1.11% per year on dabigatran (relative risk 0.66, 95% confidence interval 0.53 to 0.82; p [superiority]<0.001.

61. A medicament for stroke in patients with atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 150 mg of dabigatran etexilate b.i.d. with reduced rates of major hemorrhage as primary outcome compared to unblinded adjusted warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years.

62. The medicament according to claim 61, with rates of major hemorrhage of 3.46% per year on warfarin versus 3.22% per year on dabigatran etexilate 150 mg ($p=0.32$).

63. A medicament for treatment of atrial fibrillation at risk of stroke comprising a fixed doses of dabigatran which is equivalent to 150 mg of dabigatran etexilate b.i.d. with reduced mortality as primary outcome compared to unblinded adjusted warfarin treatment within a median follow-up of 2.0 years.

64. The medicament according to claim 63, with mortality rates of 4.13% per year on warfarin versus 3.63% per year on dabigatran 150 mg ($p<0.047$).

65. A medicament according to one of claims 59 to 64, comprising a dabigatran prodrug that is bioequivalent within the range of 80% to 125% to dabigatran etexilate 150 mg b.i.d.
66. A medicament according to one of claims 59 to 64, comprising a dabigatran prodrug that is bioequivalent within the range of 80% to 125% with an amount of dabigatran etexilate methanesulfonate corresponding to 150 mg of dabigatran etexilate applied in a b.i.d. treatment regimen.
67. The method according to one of claims 1, 5, 13, 22, 23, 34, or 41, wherein the dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with an antiplatelet agent.
68. The method according to claim 67, wherein the antiplatelet agent is aspirin and is administered at less than or equal to 100 mg per day.
69. The method according to claim 67, wherein the antiplatelet agent is aspirin, dipyridamole, clopidogrel, abciximab, eptifibatide, tirofiban, epoprostenol, streptokinase, or a plasminogen activator.
70. The method according to one of claims 1, 5, 13, 22, 23, 34, or 41, wherein the dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with an antiarrhythmic agent.
71. The method according to claim 70, wherein the antiarrhythmic agent is a potassium channel blocker, sodium channel blocker, beta blocker, or calcium channel blocker.
72. The method according to claim 70, wherein the antiarrhythmic agent is quinidine, procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenytoin, flecainide, encainide, propafenone, moracizine, propranolol, esmolol, metoprolol, timolol, atenolol, miodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, crapamil, diltiazem, amiodarone, bretylium, verapamil, diltiazem, adenosine, or digoxin.

73. The method according to claim 72, wherein the antiarrhythmic agent is quinidine.
74. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of cardiovascular mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
75. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of vascular death compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
76. A method for preventing or treating thrombosis in a patient in need thereof and reducing the risk of all-cause-mortality compared to conventional warfarin therapy, the method comprising administering 150 mg b.i.d. of dabigatran etexilate, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

78

Figures

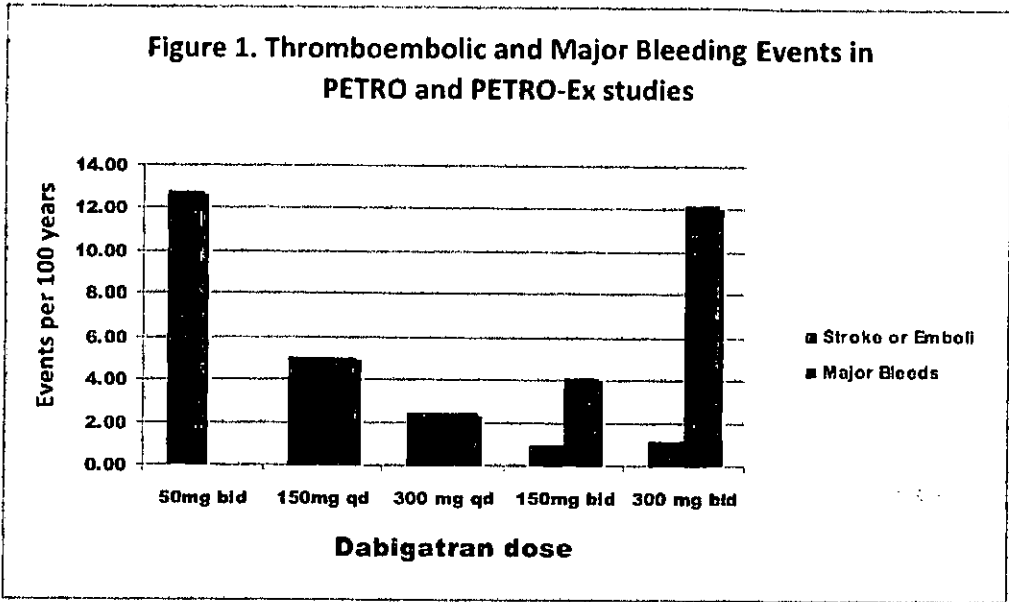
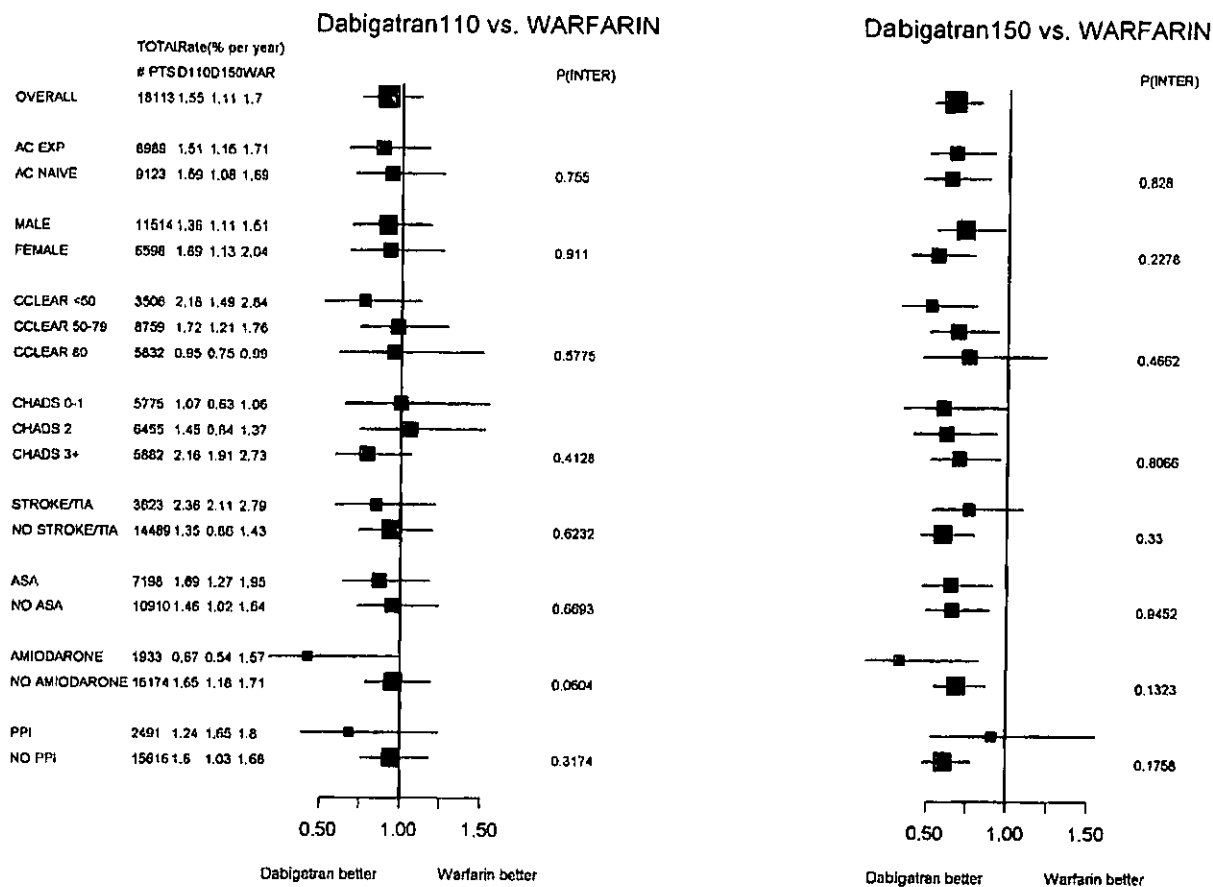


FIG. 1



Each whisker represents the relative risk (dabigatran:warfarin) and the 95% CI for the outcome of stroke or systemic embolism. Abbreviations: AC EXP=anticoagulation experienced; AC Naive = anticoagulation naïve, defined as less than 61 days of use of Vitamin K antagonist therapy ever; CCLEAR = calculated creatinine clearance using the Cockcroft-Galt method; ASA, amiodarone and PPI refer to baseline use of aspirin, amiodarone or a proton pump inhibitor; and P(inter) is the p-value for the interaction.

FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 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)
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, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/039391 A1 (CLEMENS ANDREAS [DE] ET AL) 14 February 2008 (2008-02-14) cited in the application claims 1,6 paragraphs [0012], [0013], [0030], [0035] - [0038], [0045] - [0047], [0120]	1-47, 56-76
X	US 2006/222640 A1 (REILLY PAUL A [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) cited in the application claims 1,14,18-20,25-27 paragraphs [0054], [0056]	1-47, 56-76
	----- -/--	

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 January 2010

Date of mailing of the International search report

03/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Peris Antoli, Berta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/064874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EZEKOWITZ ET AL: "Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study)" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNSERS PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 100, no. 9, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 1419-1426, XP022324601 ISSN: 0002-9149 cited in the application abstract page 1419, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1 page 1420, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 2 page 1421, column 2, paragraph 3 tables 1,3	1-47, 56-76
X	----- DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 2008 (2008-10), NAGARAKANTI RANGADHAM ET AL: "Long-Term Open Label Extension of the Prevention of Embolic and Thrombotic Events on Dabigatran in Atrial Fibrillation (PETRO - Ex study)" XP002564148 Database accession no. PREV200900199372 abstract & CIRCULATION, vol. 118, no. 18, Suppl. 2, October 2008 (2008-10), page S922, 81ST ANNUAL SCIENTIFIC SESSION OF THE AMERICAN-HEART-ASSOCIATION; NEW ORLEANS, LA, USA; NOVEMBER 08 -12, 2008 ISSN: 0009-7322	1-47, 56-76
X	----- BAETZ B E ET AL: "Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 28, no. 11 PART 1, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1354-1373, XP008100341 ISSN: 0277-0008 abstract page 1359, column 1, paragraph 3 page 1359, column 2, paragraphs 4,5 page 1361, column 2, paragraphs 2,4 ----- -/--	1-47, 56-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2009/064874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NISHIO HITOSHI ET AL: "New therapeutic option for thromboembolism--dabigatran etexilate." EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY OCT 2008, vol. 9, no. 14, October 2008 (2008-10), pages 2509-2517, XP009127716 ISSN: 1744-7666 table 1	1-47, 56-76
X	MOHAMMED HARIS UMER USMAN ET AL: "Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation" JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 22, no. 2, 17 April 2008 (2008-04-17), pages 129-137, XP019607075 ISSN: 1572-8595 page 132, column 1, paragraph 2 - page 133, column 1, paragraph 2 table 2	1-47, 56-76
P, X	CONNOLLY STUART J ET AL: "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 17 SEP 2009, vol. 361, no. 12, 17 September 2009 (2009-09-17), pages 1139-1151, XP002564147 ISSN: 1533-4406 abstract tables 2,3	1-47, 56-76

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/064874

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☒ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1, 5-11, 13-47 and 67-76 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 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 and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008039391 A1	14-02-2008	AU 2007276205 A1	24-01-2008
		CA 2657266 A1	24-01-2008
		EA 200900091 A1	30-06-2009
		EC SP099049 A	27-02-2009
		EP 2043631 A2	08-04-2009
		WO 2008009638 A2	24-01-2008
		JP 2009543842 T	10-12-2009
		KR 20090029849 A	23-03-2009
US 2006222640 A1	05-10-2006	AR 056291 A1	03-10-2007
		AU 2006228600 A1	05-10-2006
		CA 2602563 A1	05-10-2006
		CN 101151030 A	26-03-2008
		EA 200701841 A1	28-02-2008
		WO 2006103206 A2	05-10-2006
		JP 2008534552 T	28-08-2008
		KR 20070116936 A	11-12-2007
		ZA 200706698 A	31-12-2008

**MÉTODO PARA TRATAR O PREVENIR LA TROMBOSIS USANDO ETEXILATO
DE DABIGATRÁN O UNA SAL DEL MISMO CON UNA EFICACIA MEJORADA
SOBRE LA TERAPIA CON WARFARINA CONVENCIONAL**

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos de uso de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que proporcionan ventajas sobre la warfarina convencional y otras terapias antagonistas de vitamina K.

10 **Antecedentes de la invención**

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca común que aumenta el riesgo de ictus, otros acontecimientos embólicos y muerte. La FA afecta a 2,2 millones de personas en los Estados Unidos y 4,5 millones en la UE. La FA es el trastorno del ritmo cardíaco más común y es un factor de riesgo mayor para el ictus.

15 La incidencia de FA aumenta con la edad y casi 6% de los individuos por encima de la edad de 65 están afectados. Los pacientes con FA están riesgo de desarrollar coágulos debido al latido irregular rápido del corazón. La FA aumenta la posibilidad de ictus cinco veces. Puesto que las consecuencias del ictus pueden ser devastadoras, un objetivo primario de la terapia es disminuir el riesgo de formación

20 de trombos arteriales y tromboembolia. La terapia anticoagulante a largo plazo con antagonistas de vitamina K (VKA o cumadina) tales como warfarina está recomendada para individuos con FA a los que se considera en riesgo de moderado a elevado de ictus. Estos factores de riesgo de ictus, trombosis o embolia incluyen edades por encima de 65 años, una historia de un ataque isquémico

25 transitorio o ictus previo, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca. El médico conoce factores de riesgo adicionales para el ictus y también se definen a continuación en la presente memoria.

Los VKA, tales como warfarina, reducen el riesgo de ictus 64% en comparación con el control, pero aumentan el riesgo de hemorragia. Hart RG,

30 Pearce LA y Aguilar MI, *Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*, Ann of Intern Med., 2007, 146:857-867. En comparación con el placebo, la warfarina también reduce la mortalidad. Por lo tanto, la warfarina está recomendada para pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus. Fuster V, et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management*

35 *of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American*

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of patients Patient with Atrial Fibrillation), J Am Coll Cardiol, 2006, 48:854-906.

- 5 Los VKA, tales como la warfarina, son incómodos de usar debido a múltiples interacciones farmacológicas y con la dieta y con frecuencia requieren control de laboratorio. Por lo tanto, con frecuencia no se usan y los índices de interrupción del tratamiento son elevados. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF, *Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries with Atrial Fibrillation*, Stroke, 2006, 37:1070-1074; Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S, *Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation*, Circulation, 2007, 115:2689-2696. Además, incluso cuando están en tratamiento con warfarina, muchos pacientes tienen una anticoagulación inadecuada. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, *ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range*, Circulation, 2008, 118(20):2029-37. Por consiguiente, aunque la warfarina reduce el ictus en la fibrilación auricular, aumenta la hemorragia y es difícil de usar. Por lo tanto, aunque la terapia anticoagulación con warfarina ha demostrado reducir significativamente la incidencia de ictus, se estima que solo la mitad de los pacientes que cumplen los requisitos reciben un tratamiento apropiado debido a una diversidad de barreras en la administración de VKA. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos anticoagulantes eficaces, seguros y convenientes.

Todas la patentes, solicitudes de patentes y documentos citados en la presente memoria se incorporan cada una en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Sumario de la invención

- 30 Se proporcionan métodos para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite al tiempo que prevengan un acontecimiento adverso hemorrágico. Los métodos implican administrar una cantidad eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente, donde el paciente no se ha sometido a cirugía en los últimos 10 días, 42 días, 50 días o 90 días. Dichas composiciones, cuando se administran de acuerdo

con los métodos de la invención, son eficaces para la prevención o tratamiento de la trombosis. Al mismo tiempo, los métodos de la invención proporcionan una ventaja sobre los métodos usados actualmente, en el sentido de que se previenen acontecimientos adversos hemorrágicos en los pacientes.

5 En otra realización, los métodos encuentran utilidad en la prevención del ictus en un paciente con fibrilación auricular. Los métodos implican administrar una cantidad eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente. El paciente presenta un riesgo reducido de acontecimiento adverso hemorrágico, particularmente cuando se
10 compara con el tratamiento con warfarina.

 Los métodos de la invención comprenden administrar composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de un sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un vehículo
15 farmacéuticamente aceptable. En general, una dosificación diaria de 100 mg a 600 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona un equilibrio beneficioso entre alivio tromboembólico y bajos índices de hemorragia. En particular, una dosis unitaria de 100 mg a 200 mg de etexilato de dabigatrán dos veces al día (b.i.d.)
20 representa un equilibrio beneficioso entre alivio tromboembólico y bajos índices de hemorragia.

 Los presentes inventores han descubierto que en pacientes sin factores de riesgo adicionales para acontecimientos hemorrágicos mayores una dosis unitaria de 140 mg a 160 mg, preferiblemente de 150 mg, de etexilato de dabigatrán dos
25 veces al día (b.i.d.) representa un equilibrio beneficioso entre alivio tromboembólico y bajos índices de hemorragia.

 Más específicamente, la invención se refiere a un método para prevenir el ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el
30 método administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención del ictus en
35 pacientes que padecen fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores

de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, en el que el uso comprende la administración b.i.d de 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma similar, la invención se refiere a un medicamento para la
5 prevención del ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el medicamento 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente adaptado para administración b.i.d..

10 En otra realización más, la invención se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor, ictus hemorrágico, ictus intracraneal, o la mortalidad en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán,
15 opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en los últimos 10 días, 42 días, 50 días o 90 días. Además, este método puede usarse en un paciente que tenga un aclaramiento de creatinina de más de 30 ml/min. Por el contrario, puede ser importante interrumpir la administración de etexilato de dabigatrán o de una sal del
20 mismo si el paciente tiene un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferior.

En una realización del método definido anteriormente, el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal. En otras realizaciones, el paciente presenta mayor riesgo de hemorragia que la población general, o tiene al menos un factor de riesgo para acontecimientos
25 hemorrágicos mayores, o no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores. Los métodos que se acaban de describir pueden comprender además el control del paciente para acontecimientos adversos hemorrágicos, que incluye: (a) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 150
30 mg b.i.d.; (b) controlar al paciente para acontecimientos adversos hemorrágicos; y (c) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 110 mg b.i.d. si el control determina un acontecimiento adverso hemorrágico. La etapa de control puede producirse durante un periodo de al menos 3 meses, al menos 6 meses o al menos 1 año.

35 La presente invención también se refiere a un método para prevenir el ictus

en un paciente que tiene al menos un factor de riesgo de ictus, trombosis o embolia, y reducir el riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor o la mortalidad en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente. El médico conoce factores de riesgo para el ictus y también se definen a continuación en la presente memoria.

En una realización de este método, el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal. En otra realización de este método, el paciente tiene fibrilación auricular. Los métodos que se acaban de describir pueden comprender además el control del paciente para acontecimientos adversos hemorrágicos, que incluye: (a) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 150 mg b.i.d.; (b) controlar al paciente para acontecimientos adversos hemorrágicos; y (c) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 110 mg b.i.d. si el control determina el riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor. La etapa de control puede producirse durante un periodo de al menos 3 meses, al menos 6 meses o al menos 1 año.

La invención también se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente no es adecuado para una terapia con warfarina convencional o en el que la terapia con warfarina convencional está contraindicada.

De acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente, el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse durante al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses o al menos 48 meses.

Otra realización de la invención se refiere a un método para disminuir el riesgo de un acontecimiento adverso en un paciente que tiene una afección que se está tratando con warfarina, comprendiendo el método: (a) interrumpir la administración de warfarina al paciente; y (b) administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéutica aceptable del mismo. En una realización, la afección es PIFA. En otra realización, el

acontecimiento adverso es hemorragia.

La invención también se refiere a un método para prevenir el ictus en un paciente con fibrilación auricular, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente y modificar la administración según sea necesario para mantener niveles plasmáticos de dabigatrán en el paciente de entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 180 ng/ml, en el que el paciente presente un riesgo reducido para un acontecimiento hemorrágico mayor en comparación con la terapia con warfarina convencional. Los niveles plasmáticos de dabigatrán pueden estar además entre aproximadamente 43 ng/ml y aproximadamente 143 ng/ml, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 120 ng/ml, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml o entre aproximadamente 60 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, y los niveles plasmáticos de dabigatrán pueden determinarse usando un método de dabigatrán liofilizado normalizado. En una realización de este método, el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.

La invención también se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis y prevenir un acontecimiento hemorrágico mayor, ictus hemorrágico, ictus intracraneal, o la mortalidad en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente y modificar la administración según sea necesario para mantener los niveles plasmáticos de dabigatrán en el paciente entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 180 ng/ml, en el que el paciente presenta un riesgo reducido de un acontecimiento hemorrágico mayor en comparación con la terapia con warfarina convencional, y en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en los últimos 10 días, 42 días, 50 días o 90 días. Los niveles plasmáticos de dabigatrán pueden estar además entre aproximadamente 43 ng/ml y aproximadamente 143 ng/ml, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 120 ng/ml, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml o entre aproximadamente 60 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, y los niveles plasmáticos de dabigatrán pueden determinarse usando un método de dabigatrán liofilizado normalizado. En una realización de este método, el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.

Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de etexilato de

dabigatrán, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con este método, el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse durante al menos: 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, 48 meses o 10 años.

En otra realización, la invención se refiere a una unidad de dosis que comprende 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la fibrilación auricular. La invención también incluye un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular con una bioequivalencia dentro de 80% a 125% con respecto a esta unidad de dosis en un régimen de tratamiento b.i.d..

La invención también incluye un kit que comprende: (a) un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular que comprende unidades de dosis sólidas de 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) instrucciones para usar una dosis sólida dos veces al día.

Una realización de la invención es un medicamento para prevenir el ictus en pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus que comprende dosis fijas de dabigatrán que son equivalentes a 150 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d., en el que los acontecimientos de ictus o embolia sistémica como resultado primario no son inferiores al tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años, el ictus o embolia sistémica no es inferior a la terapia con warfarina convencional, preferiblemente en el que el resultado primario es de 1,70% por año en el tratamiento con warfarina frente a 1,11% por año en el tratamiento con dabigatrán 150 mg (riesgo relativo 0,66, intervalo de confianza 95% de 0,53 a 0,82; p [superioridad]<0,001).

Otra realización de la invención es un medicamento para el ictus en pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus, que comprende dosis fijas de dabigatrán que son equivalentes a 110 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d. con índices reducidos de hemorragia mayor como resultado primario en comparación con un tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años, preferiblemente con índices de hemorragia mayor de 3,46% por

año en el tratamiento con warfarina frente a 3,22% por año en el tratamiento con etexilato de dabigatrán 150 mg ($p = 0,32$).

Otra realización más de la invención es un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular en riesgo de ictus que comprende una dosis fija de dabigatrán que es equivalente a 110 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d. con una mortalidad reducida como resultado primario en comparación con un tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años, preferiblemente con índices de mortalidad de 4,13% por año en el tratamiento con warfarina frente a 3,63% por año en el tratamiento con dabigatrán 150 mg ($p < 0,047$).

La invención también incluye los medicamentos anteriores, que comprenden un profármaco de dabigatrán que es bioequivalente dentro del intervalo de 80% a 125% al etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d. o un profármaco de dabigatrán que es bioequivalente dentro del intervalo de 80% a 125% con una cantidad de metanosulfonato de etexilato de dabigatrán correspondiente a 150 mg de etexilato de dabigatrán aplicados en un régimen de tratamiento b.i.d..

La invención también incluye los métodos anteriores, en los que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un agente antiplaquetario, por ejemplo, en el que el agente antiplaquetario es aspirina y se administra a menos de o igual a 100 mg por día. Preferiblemente, el agente antiplaquetario es aspirina, dipiridamol, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, epoprostenol, estreptoquinasa o un activador de plasminógeno.

La invención incluye además los métodos anteriores, en los que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministran con un agente antiarrítmico, por ejemplo, en el que el agente antiarrítmico es un bloqueante de los canales de potasio, bloqueante de los canales de sodio, beta bloqueante o bloqueante de los canales de calcio. Preferiblemente, el agente antiarrítmico es quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, flecainida, encainida, propafenona, moracizina, propranolol, esmolol, metoprolol, timolol, atenolol, miodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, erapamil, diltiazem, amiodarona, bretilio, verapamil, diltiazem, adenosina o digoxina.

En otra realización, la invención se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de mortalidad

cardiovascular en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De forma similar, la invención se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de muerte vascular en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con fines de claridad, todos los métodos descritos en la presente memoria también son útiles para tratar la trombosis, que a su vez son útiles para tratar tromboembolias, tromboembolias sistémicas o embolias sistémicas, y similares.

Breve Descripción de los Dibujos

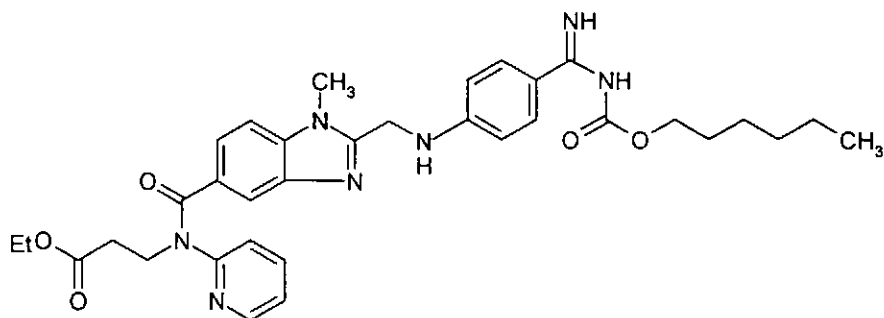
FIG. 1: Acontecimientos hemorrágicos mayores y tromboembólicos en estudios PETRO y PETRO-Ex. Años-sujeto = suma (fecha de finalización del estudio - fecha de aleatorización + 1) de todos los sujetos aleatorizados/365,25;

FIG. 2: Riesgo acumulado de ictus o embolia sistémica para dabigatrán 110 mg y 150 mg dos veces al día y para warfarina (W = warfarina; D110 = dabigatrán 110 mg b.i.d.; D150 = dabigatrán 150 mg b.i.d.; y

FIG. 3: Efectos del dabigatrán sobre el resultado primario en comparación con warfarina de acuerdo con subgrupos de pacientes importantes.

Descripción detallada de la invención

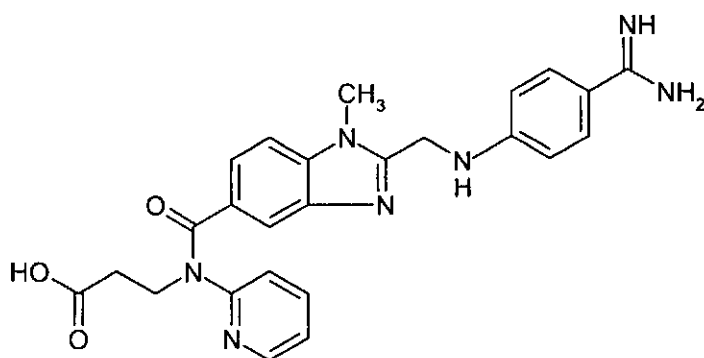
El etexilato de dabigatrán es un compuesto de Fórmula (I)



(I)

y es un inhibidor directo de la trombina oral útil en la profilaxis de la tromboembolia

en pacientes que se someten a reemplazo total de la rodilla o la cadera y también es adecuado para la prevención del ictus, en particular en pacientes con fibrilación auricular. También existen otras indicaciones, véanse, por ejemplo, las Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0015176; 2008/0039391; y 2008/0200514. El compuesto de Fórmula (I) ya se conoce del documento WO 98/37075 (correspondiente a las patentes de Estados Unidos N° 6.087.380; 6.469.039; 6.414.008; y 6.710.055), en el que se describen compuestos con actividad inhibidora de la trombina y prolongadora del tiempo de trombina con el nombre de *N*-(2-piridil)-*N*-(2-etoxicarboniletil)amidas del ácido 1-metil-2-[*N*-[4-(*N*-*n*-hexiloxicarbonilamidino)fenil]aminometil]benzimidazol-5-ilcarboxílico. El etexilato de dabigatrán es un profármaco doble de dabigatrán, el compuesto de Fórmula (II)



(II),

es decir, el etexilato de dabigatrán sólo se convierte en el compuesto que es realmente eficaz, en concreto, dabigatrán, en el cuerpo. El etexilato de dabigatrán se administra preferiblemente en forma de su sal metanosulfonato, aunque también se incluyen en el contexto de la presente invención las sales de etexilato de dabigatrán con otros ácidos farmacéuticamente aceptables. Véanse, por ejemplo, la Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0183779.

El dabigatrán es un nuevo inhibidor directo de la trombina oral que tiene ventajas sobre la warfarina y otros VKA. El etexilato de dabigatrán es un profármaco oral que se convierte rápidamente por una esterasa del suero en dabigatrán, un inhibidor competitivo directo potente de la trombina. Su semivida en suero es de 12 a 17 horas y no requiere un control regular. Stangier J, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate*, Clin Pharmacokinet, 2008, 47:285-295. El dabigatrán se ha evaluado en un ensayo piloto en la fibrilación auricular y en la prevención de la tromboembolia venosa después de la cirugía ortopédica, en el que eran prometedoras dosis de 150 mg dos veces al día (b.i.d.) y 220 mg una vez al día. Ezekowitz MD, *et al.*, *Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with*

warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study), Am. J. Cardiol., 2007, 100:1419-1426; Eriksson BI, *et al.*, *Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial*, Lancet 2007, 370:949-56. El estudio

5 PETRO se describe a continuación. El ensayo clínico RELY, descrito a continuación, era un gran ensayo aleatorizado que comparaba el dabigatrán 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día con warfarina.

Como se ha señalado anteriormente, la gestión de la terapia con warfarina es compleja y la falta de un control adecuado de los pacientes está asociada con

10 riesgo. La warfarina tiene un estrecha ventana terapéutica, un inicio y cancelación lentos de la acción, y está asociada con una respuesta a la dosis impredecible. También interacciona con muchos alimentos comunes, fármacos y alcohol, lo que altera su efecto terapéutico, poniendo a los pacientes en riesgo de un acontecimiento hemorrágico o trombótico. Por lo tanto, la terapia con warfarina

15 requiere una dosificación individualizada cuidadosa y un control frecuente. Las limitaciones significativas de VKA han creado la necesidad de un anticoagulante oral con un inicio rápido de la acción, interacciones farmacológicas mínimas y un efecto anticoagulante predecible que no requiera control. El inhibidor directo de la trombina oral etexilato de dabigatrán cumple estos requisitos. El inicio del efecto

20 anticoagulante se produce en una hora desde la dosificación y se administra una vez o dos veces al día sin control.

El etexilato de dabigatrán no muestra interacciones con alimentos. La biodisponibilidad oral es reducida, con un promedio de 6,5%. Se metaboliza por las esterasas tisulares en el compuesto activo, dabigatrán. Se observan niveles

25 máximos dentro de las 2-3 horas siguientes a la administración oral. La semivida plasmática es de 12-17 después de múltiples dosis. Tiene un bajo potencial de interacciones fármaco-fármaco ya que este profármaco no se metaboliza por y no induce ni inhibe las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P-450. El dabigatrán se une con moderación (25-35%) a proteínas plasmáticas. El estado

30 estacionario se alcanza en 2-3 días con un régimen de dos veces al día. Aproximadamente 80% del dabigatrán se elimina sin cambios por el riñón. El resto experimenta conjugación con ácido glucurónico para formar acilglucurónidos que se excretan principalmente en la bilis.

El dabigatrán se une directamente y de forma reversible a la trombina en su

35 sitio activo y evita la escisión del fibrinógeno en fibrina para bloquear la etapa final

de la cascada de coagulación y la formación de trombos. El dabigatrán, a diferencia de la heparina, también inhibe que se una la trombina a la fibrina o a los productos de degradación de la fibrina. El dabigatrán muestra una prolongación dependiente de la dosis del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), del tiempo de coagulación de ecarina y del tiempo de coagulación de trombina. Los efectos anticoagulantes corren paralelos a la concentraciones plasmáticas. Como con otros inhibidores directos de la trombina, la correlación entre el aPTT y las concentraciones plasmáticas de dabigatrán no es lineal, con una variabilidad considerable y una respuesta aplanada a mayores concentraciones plasmáticas. El tiempo de coagulación de ecarina y el tiempo de coagulación de trombina tienen correlaciones lineales más pronunciadas con las concentraciones de dabigatrán y menor variabilidad.

El dabigatrán se ha autorizado en Europa para la prevención de la tromboembolia después de cirugía de cadera y rodilla. En dicha indicación, el etexilato de dabigatrán se aplica durante un periodo de tiempo limitado en el que el paciente está en riesgo de tromboembolia, tiempo después del cual se finaliza la aplicación. Dichos periodos de tratamiento son limitados y generalmente varían de 10 días hasta un máximo de 42 días.

Debido a la seguridad y eficacia el dabigatrán, es particularmente útil en métodos terapéuticos para prevenir o evitar un acontecimiento adverso hemorrágico. En una realización de la invención, se proporciona un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite en el que el paciente no se ha sometido a cirugía, particularmente cirugía de cadera y rodilla, durante aproximadamente 50 días, al menos aproximadamente 60 días, al menos aproximadamente 70 días o más tiempo. El método implica administrar una dosificación diaria de 100 mg a 600 mg de etexilato de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los métodos encuentran utilidad en la prevención de la trombosis, embolia o ictus en un paciente con fibrilación auricular (FA). El método comprende administrar una dosificación diaria de una cantidad eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente, en el que el paciente presenta un riesgo reducido de acontecimiento adverso hemorrágico, particularmente cuando se compara con el tratamiento del paciente con warfarina.

Antes de la publicación de los resultados de estudio de PETRO, se

mencionaban en la técnica diferentes posologías y diferentes dosificaciones posibles para la prevención del ictus en pacientes con FA. Sin embargo, un médico que buscara un tratamiento apropiado para un paciente específico que padece FA no era capaz de decidir que dosificación sería la apropiada. Esto era particularmente difícil si el médico tenía que decidir sobre la medicación apropiada para un paciente que padecía FA y al menos un factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, como se definen a continuación en la presente memoria.

Por lo tanto, un objetivo importante de la presente invención es proporcionar un método para la prevención del ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente se caracteriza además por al menos un factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores.

Los pacientes que padecen FA pueden tener factores de riesgo adicionales para trombosis, embolia o ictus. Estos factores de riesgo de ictus, trombosis o embolia son conocidos para el médico y se definen a continuación en la presente memoria.

Sin embargo, el método de acuerdo con la invención se centra en la prevención de la trombosis, la embolia o el ictus, preferiblemente el ictus, en pacientes que se caracterizan por factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores. Un factor de riesgo importante para acontecimientos hemorrágicos mayores es la edad de al menos 75 años. Otro factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores puede incluir una historia de acontecimientos hemorrágicos anteriores y similares. Además, una aclaramiento de creatinina reducido inferior a 80 ml/min, preferiblemente inferior a 50 ml/min, más preferiblemente inferior a 30 ml/min, podría significar posiblemente un factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores. El médico conoce factores de riesgo adicionales para acontecimientos hemorrágicos mayores y también se definen a continuación en la presente memoria.

El método comprende administrar una cantidad eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

El tratamiento de estos pacientes en riesgo de acontecimientos hemorrágicos mayores es particularmente útil ya que el paciente está en menor riesgo de acontecimientos hemorrágicos mayores en comparación con el tratamiento con warfarina.

La FA es una afección crónica que actualmente no puede curarse sino que solo puede aliviarse. Los paciente que padecen FA requieren tratamiento con etexilato de dabigatrán de por vida. Por lo tanto, existe la necesidad de determinar un intervalo de dosificación adecuado para el tratamiento a largo plazo usando etexilato de dabigatrán para pacientes que padecen FA. En concreto, existe la necesidad de determinar un intervalo de dosificación y un programa de tratamiento (posología), que equilibre la prevención tromboembólica y minimice los factores de riesgo, especialmente la hemorragia, en particular en pacientes con un factor de riesgo identificado para acontecimientos hemorrágicos mayores. En el tratamiento de la FA, la idoneidad de un paciente que tiene factores de riesgo, por ejemplo, ictus y hemorragia se determina por un médico experto. En una realización, el médico identifica a un paciente que tiene FA y un factor de riesgo adicional para el tratamiento con etexilato de dabigatrán.

Una cantidad farmacéuticamente aceptable o cantidad terapéuticamente eficaz para los métodos y usos descritos en la presente memoria, incluyendo la prevención de la trombosis, embolia o ictus en un paciente con FA (con o sin factores de riesgo para hemorragia mayor) y/o que no se ha sometido a cirugía durante un periodo especificado, generalmente en 10 días, 42 días, 50 días o 90 días, es una dosificación diaria de 100 mg a 600 mg, incluyendo 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 375 mg, 390 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg y 600 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones preferidas, el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosificación diaria de 75 mg b.i.d. a una dosificación diaria de 300 mg b.i.d., incluyendo una dosificación diaria de 100 mg b.i.d., 110 mg b.i.d., 115 mg b.i.d., 120 mg b.i.d., 125 mg b.i.d., 130 mg b.i.d., 135 mg b.i.d., 140 mg b.i.d., 145 mg b.i.d., 150 mg b.i.d., 155 mg b.i.d., 160 mg b.i.d., 170 mg b.i.d., 180 mg b.i.d., 190 mg b.i.d., 200 mg b.i.d., 210 mg b.i.d., 220 b.i.d., 230 mg b.i.d. y cualquiera de dichas dosis que se incluya entre 75 mg b.i.d. y 300 mg b.i.d. En una realización preferida, el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosificación diaria de 150 mg b.i.d. o 220 mg b.i.d.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un régimen

de dosificación para el etexilato de dabigatrán, que cumpla los requisitos anteriores y sea adecuado para un periodo de tratamiento de 3 meses y más. Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, los periodos de tratamiento son incluso más prolongados. Un objetivo adicional de la presente invención es identificar un
5 régimen de dosificación tal que sea adecuado para pacientes de edad, género y peso y constitución física diferentes.

El dabigatrán puede prepararse en formulaciones farmacéuticas, véase, por ejemplo, la Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0038077; las Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0095293; 2005/0107438;
10 2006/0183779; y 2008/0069873. Además, el dabigatrán puede administrarse con otros ingrediente activos, véase, por ejemplo, las Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0222640; 2009/0048173; y 2009/0075949.

Definición de términos y convenciones usadas

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria tendrán el significado que les den los expertos en la materia a la luz de la descripción y el contexto. Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los
15 siguientes términos tienen el significado indicado y cumplen las siguientes convenciones.

20 Las expresiones "hemorragia menor" y "acontecimiento hemorrágico menor" se refieren a un acontecimiento hemorrágico que no cumple los criterios de un acontecimiento hemorrágico mayor.

Las expresiones "hemorragia mayor", "acontecimiento hemorrágico mayor" y "sangrados mayores" se refieren a una reducción en el nivel de hemoglobina de al
25 menos 2,0 g/l o una transfusión de menos 2 unidades de sangre o un sangrado de sintomático en un área u órgano crítico.

Las expresiones "hemorragia potencialmente mortal" y "acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal" se refieren a un subconjunto de acontecimientos hemorrágicos mayores que incluye hemorragia mortal, hemorragia
30 intracraneal sintomática, hemorragia con disminución de la hemoglobina de más de 5,0 g/l o que requiere transfusión de más de 4 unidades de sangre, o que requiere agentes inotrópicos o necesita cirugía .

El término "warfarina" se refiere a un anticoagulante que actúa inhibiendo los factores de coagulación dependientes de vitamina K y se comercializa con los
35 nombres comerciales Coumadin, Jantoven, Marevan y Waran. Químicamente, es

una 3-(α -acetoniibencil)4-hidroxycumarina y es una mezcla racémica de los enantiómeros *R* y *S*. La warfarina es un derivado sintético de la cumarina, un producto químico que se encuentra de forma natural en muchas plantas. La warfarina disminuye la coagulación sanguínea inhibiendo la epóxido reductasa de la vitamina K, una enzima que recicla la vitamina K oxidada a su forma reducida.

La expresión "terapia con warfarina convencional" se refiere a la cantidad de warfarina administrada a un paciente de acuerdo con las directrices de la práctica ACC/AHA/ESC (Fuster *et al.*, JACC, Vol. 48, Nº 4, 15 de agosto, 2006, 854-906; véase, por ejemplo, página 859, recomendación de Clase 1, puntos 3 y 4), incorporadas en la presente memoria por referencia. El ensayo clínico RELY usaba terapia con warfarina convencional como comparador.

La expresión "etexilato de dabigatrán" se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad de dosificación individual de etexilato de dabigatrán en cualquier forma de sal en mg se refiere a la base libre, es decir, a la base libre de Fórmula (I). La cantidad de dosis de profármaco etexilato de dabigatrán se basa en el peso de su base libre.

El término "dabigatrán" es el compuesto de Fórmula (II) en su forma de base libre.

El término "FA" se refiere a fibrilación auricular, una arritmia cardíaca.

El término "PIFA" se refiere a prevención del ictus en la fibrilación auricular.

La expresión "fibrilación auricular no valvular" se refiere a FA en ausencia de estenosis mitral reumática o de una válvula cardíaca protésica.

Las expresiones "acontecimientos trombóticos" y "acontecimientos tromboembólicos" se refieren a una aparición de tromboembolias o ictus. La "trombosis" es la formación de un coágulo sanguíneo (trombo) en el interior de un vaso sanguíneo, la obstrucción del flujo de sangre a través del sistema circulatorio. Si se libera un coágulo, se forma un émbolo. La "tromboembolia" es la formación en el vaso sanguíneo de un coágulo que se libera y se transporta por el torrente sanguíneo para taponar otro vaso. El coágulo puede taponar un vaso en los pulmones (embolia pulmonar), el cerebro (ictus), el tracto gastrointestinal, los riñones o la pierna.

Las expresiones "embolia sistémica no del SNC" o "ES" significan que un trozo de coágulo sanguíneo que se rompe de un coágulo, con frecuencia en la cámara auricular izquierda del corazón, fluye a través de la circulación sistémica y bloquea una porción de la circulación distinta del cerebro (cuando bloquea la

circulación cerebral es un ictus).

La expresión "ictus hemorrágico" se refiere a un sangrado en el interior del cerebro.

Las expresiones "hemorragia subaracnoidea" o "sangrado subaracnoideo" se refieren a un sangrado en el interior del espacio subaracnoideo, el área entre la membrana aracnoidea y la piamadre que rodean al cerebro .

Las expresiones "hemorragia subdural" o "sangrado subdural" se refieren a un sangrado dentro de la capa meníngea interna de la duramadre, la cubierta protectora externa del cerebro, que rodea el cerebro.

La expresión "hemorragia intracraneal" o "HIC" se refiere a un ictus hemorrágico que incluye sangrado subdural más sangrado subaracnoideo. El ictus hemorrágico es un sangrado en el interior del cerebro y la hemorragia subdural y la hemorragia subaracnoidea están en la superficie del cerebro pero fuera del cerebro, y la HIC es un compuesto de estos diferentes sangrados.

La expresión "Razón Normalizada Internacional" o "RNI" se refiere a la razón del tiempo de protrombina de un paciente respecto a una muestra normal (de control), elevada a la potencia del valor ISI para el sistema analítico usado:

$$RNI = \left(\frac{TP_{ensayo}}{TP_{normal}} \right)^{ISI} . \text{ El tiempo de protrombina (TP) es el tiempo que le lleva al}$$

plasma coagular después de la adición de factor tisular (obtenido de animales).

Esto mide la calidad de la ruta extrínseca (así como la ruta común) de la coagulación. La velocidad de la ruta extrínseca se ve afectada enormemente por los niveles de factor VII en el cuerpo. El factor VII tiene una corta semivida y su síntesis requiere vitamina K. El tiempo de protrombina puede prolongarse como resultado de deficiencias en vitamina K, que pueden estar causadas por warfarina, malabsorción o ausencia de colonización intestinal por bacterias (tal como en recién nacidos). Además, una síntesis escasa de factor VII (debido a hepatopatía) o un consumo aumentado (en la coagulación intravascular diseminada) pueden prolongar el TP. Un nivel de RNI elevado, tal como RNI = 5 indica que existen muchas posibilidades de hemorragia, mientras que si la RNI = 0,5 entonces existen muchas posibilidades de presentar coágulos. El intervalo normal para una persona sana es 0,9-1,3 y para personas en terapia con warfarina, 2,0-3,0, aunque la RNI diana puede ser superior en situaciones particulares, tales como aquellas con una válvula cardíaca mecánica, o la unión de warfarina con una heparina de bajo peso molecular (tal como enoxaparina) perioperatoriamente.

La expresión "mortalidad o mortalidad por cualquier causa" se refiere a muerte por cualquier causa e incluye muerte vascular y muerte no vascular.

La expresión "muerte no vascular" se refiere a muerte debida a cáncer, traumatismo, insuficiencia respiratoria, infección, otras muertes no relacionadas con aquellas del sistema vascular.

La expresión "muerte vascular" incluye, pero sin limitación, muerte cardiovascular, muerte como resultado de ictus, émbolo pulmonar, émbolo periférico, hemorragia y por causa desconocida pero aun así clasificable como vascular.

La expresión "muerte cardiovascular o mortalidad cardiovascular" se refiere a un subgrupo de muerte vascular e incluye muerte súbita/arrítmica (por ejemplo, asistolia documentada, fibrilación/aleteo ventricular documentado, infarto de miocardio reciente u otras) o muerte por insuficiencia de bombeo (por ejemplo, insuficiencia cardíaca/choque cardíaco, taponamiento cardíaco, infarto de miocardio reciente u otras).

La expresión "factores de riesgo de ictus, trombosis o embolia" se refiere a factores de riesgo que se sabe que aumentan estadísticamente el riesgo de trombosis, embolia o ictus. Estos factores de riesgo incluyen: FA, tener una historia de ictus; tener una historia de ataque isquémico transitorio; tener una historia de acontecimiento tromboembólico; tener una disfunción ventricular izquierda; tener una edad de al menos 65 años y tener alta presión arterial; tener una edad de al menos 65 años y tener diabetes; tener una edad de al menos 65 años y tener una arteriopatía coronaria; y tener una edad de al menos 65 años y tener una arteriopatía periférica. Por consiguiente, generalmente los factores de riesgo de ictus, trombosis o embolia incluyen la edad; la herencia; el género; ictus, ataques isquémicos transitorios o ataques cardíacos anteriores; alta presión arterial; tabaquismo; diabetes mellitus; enfermedad de la carótida u otra arteria; fibrilación auricular u otra cardiopatía; anemia falciforme; altos niveles de colesterol en sangre; dietas ricas en grasas saturadas, grasas en trans, colesterol y sodio; e inactividad física y obesidad.

La Asociación Nacional del Ictus (Estados Unidos) indica que alguien presenta un "alto riesgo de ictus" si tiene al menos 3 de los siguientes factores de riesgo: una presión arterial de 140/90 o superior; un nivel de colesterol de 240 o superior; tiene diabetes; es fumador; padece fibrilación auricular; presenta sobrepeso; no realiza ejercicio; o tiene una historia de ictus en su familia.

La Asociación Nacional del Ictus (Estados Unidos) indica que alguien presenta un "riesgo moderado de ictus" si tiene al menos 4-6 de los siguientes: una presión arterial de 120-139/80-89; un nivel de colesterol de 200-239; está en el límite de padecer diabetes; está intentando dejar de fumar; desconoce si tiene un latido cardíaco irregular; presenta un sobrepeso ligero; realiza ejercicio a veces; y no está seguro de tener una historia familiar de ictus.

La Asociación Nacional del Ictus (Estados Unidos) indica que alguien presenta un "bajo riesgo de ictus" si tiene al menos 6-8 de los siguientes factores de riesgo: una presión arterial de 120/80 o inferior; un colesterol de 200 o inferior; no tiene diabetes; no es fumador; no tiene un latido cardíaco irregular; tiene un peso sano; realiza ejercicio con regularidad; y no tiene una historia de ictus en su familia.

La expresión "factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores" se refiere a diversos factores de riesgo que se sabe que aumentan estadísticamente el riesgo de que un paciente tenga un acontecimiento hemorrágico mayor. El médico que trabaja en el campo conoce factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores. Por razones de seguridad, la existencia de factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores debe determinarse por el médico en cada paciente. Como ejemplo, los factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores pueden agruparse en características demográficas (edad, género y residencia en un hogar para ancianos). Como ejemplo, los pacientes que tienen una edad de 75 años o más podrían considerarse un factor de riesgo para sangrados mayores. Estos factores de riesgo también pueden incluir abuso de alcohol/drogas, enfermedades concomitantes (anemia, cáncer, ictus, ataques isquémicos transitorios, IM, hipertensión, insuficiencia cardíaca/cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, diabetes, insuficiencia hepática o enfermedad por úlcera péptica) y riesgos concomitantes de lesiones (riesgo de caídas, alteración cognitiva o cirugía durante hospitalización inicial). Los factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores también están presentes en pacientes que tienen una historia de acontecimientos hemorrágicos anteriores o en pacientes que tienen una aclaramiento de creatinina reducido, por ejemplo, inferior a 80 ml/min, inferior a 50 ml/min o inferior a 30 ml/min.

El término "b.i.d." significa que la dosificación diaria se administran dos administraciones separadas, que están separadas en el tiempo por al menos 4 horas, preferiblemente al menos 6 horas y, más preferiblemente, al menos 8 horas. Por consiguiente, una dosificación de 150 mg b.i.d. se refiere a una dosificación

diaria de 300 mg, que se administra dos veces al día en una sola dosis de 150 mg.

Las dosificaciones a las que se hace referencia en la presente memoria se basan en la cantidad de base libre de etexilato de dabigatrán (es decir, el compuesto representado en la Fórmula (I)). Si el etexilato de dabigatrán se administra en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, la cantidad de la sal que se usa se calculará a partir de la dosificación indicada. Como ejemplo, si el etexilato de dabigatrán se administra en forma de su sal metanosulfonato, una dosificación de 150 mg equivale a una cantidad de 172,95 mg de metanosulfonato de etexilato de dabigatrán.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de base. Se encuentran listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. El más preferido de acuerdo con la invención es la sal de adición de ácido metanosulfónico del etexilato de dabigatrán, que también se denomina en la presente memoria metanosulfonato de etexilato de dabigatrán.

El término "prevenir" se refiere a evitar que ocurra o continúe, y se refiere a una reducción estadística en el riesgo de que ocurra un acontecimiento. La "prevención" es sinónimo de "reducción del riesgo" o "demostración de una menor incidencia" de que se produzca un acontecimiento. La reducción del riesgo o la demostración de una menor incidencia significan que existe una reducción o disminución estadística en la aparición del acontecimiento de al menos 1% o superior. Preferiblemente, esta reducción es de 7% o superior, 10% o superior, 20% o superior, 26% o superior, 34% o superior, 50% superior, 64% o superior y 74% o superior. Estas reducciones incluyen intervalos de confianza superiores a 50%, superiores a 75%, superiores a 80%, superiores a 90%, superiores a 95%, superiores a 98% y superiores a 99%. Se prefieren intervalos de confianza

superiores a 95%.

Los métodos de la invención proporcionan una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de un sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que cuando se administra de acuerdo con la invención está libre de complicaciones mayores, tales como un acontecimiento adverso hemorrágico, que no pueden gestionarse médicamente, y que proporciona una mejora objetiva en pacientes por prevención o tratamiento de la trombosis. Se reconoce que la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de un paciente a otro dependiendo de la edad, peso, gravedad de los síntomas, salud general, estado físico y similares. Típicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una dosificación diaria de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una dosificación oral dos veces al día de 75 mg a aproximadamente 200 mg, y más preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una dosificación oral dos veces al día de 110 mg o 150 mg. Los pacientes que presentan al menos un factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, como se han descrito y definido anteriormente en la presente memoria, se tratan preferiblemente con una dosificación de 110 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, posiblemente en forma de una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" también puede determinarse basándose en los niveles plasmáticos de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el paciente. Típicamente, el nivel plasmático estará en el intervalo de: aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 180 ng/ml, aproximadamente 43 ng/ml a aproximadamente 143 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 120 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 70 ng/ml o 60 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml.

Debido a su naturaleza de profármaco doble, una "cantidad bioequivalente

terapéuticamente eficaz" de etexilato de dabigatrán se refiere a cualquier formulación de etexilato de dabigatrán como base libre, o sales farmacéuticamente aceptables de etexilato de dabigatrán, o cualquier derivado de un profármaco de dabigatrán de Fórmula (III), a continuación, como base libre o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, que genere un nivel plasmático de dabigatrán comparable al nivel obtenido usando etexilato de dabigatrán como fármaco de comparación. Dependiendo de la normativa reguladora nacional o regional, se demuestra bioequivalencia si el nivel en plasma del fármaco o formulación en cuestión está dentro de un intervalo en porcentaje definido. La FDA de los Estados Unidos y la EMEA de la UE requieren un intervalo de 80% a 125% para demostrar bioequivalencia y están establecidos por las normativas respectivas de las agencias.

Determinación de los niveles de plasmáticos de dabigatrán

Aunque el control clínico de dabigatrán generalmente no es necesario, un método de laboratorio fiable para medir los efectos farmacodinámicos del dabigatrán es útil para algunos de los métodos de la invención. Dicho método analítico para determinar los niveles plasmáticos de dabigatrán podría usarse no solo para controlar la cinética de la actividad farmacológica en el cuerpo, sino también para ajustar la dosificación y posología del fármaco, que podría ser útil para evitar la sobredosificación y analizar los efectos farmacodinámicos del etexilato de dabigatrán.

Un método de este tipo implica una forma liofilizada de dabigatrán que puede usarse como calibrador en los ensayos para la determinación de los efectos farmacodinámicos del etexilato de dabigatrán, específicamente un método para la determinación cuantitativa de dabigatrán en muestras de sangre. El método implica la determinación del tiempo de coagulación que se inicia por trombina humana purificada. Por lo tanto, para medir la concentración plasmática de dabigatrán, se diluye una alícuota de la muestra de plasma de ensayo con solución salina fisiológica, después se inicia la coagulación por adición de una cantidad constante de trombina humana altamente purificada en forma □, y el tiempo de coagulación medido es directamente proporcional a la concentración de dabigatrán en la muestra de ensayo. Para los fines de la presente solicitud, este método se conocerá como el "método de dabigatrán liofilizado normalizado".

Para poder determinar la concentración de dabigatrán en la muestra de sangre investigada de acuerdo con este método, debería generarse una curva de

calibración que haga una correlación del tiempo de coagulación con la concentración de dabigatrán en muestras patrón. La generación de dicha curva de calibración usaría múltiples patrones de dabigatrán o calibradores de una concentración definida. Dichos patrones de dabigatrán serían estables, de modo
5 que la cantidad de dabigatrán será constante cuando se almacenen a -20°C o una temperatura superior, y se usarían fácilmente en el método para asegurar que puede establecerse fácilmente una curva de calibración fiable.

El etexilato de dabigatrán tiende a cristalizar en diferentes formas polimórficas, es higroscópico (lo que conduce por lo tanto también a la formación de
10 diferentes formas hidratadas) y es poco soluble en agua. Por consiguiente, una forma liofilizada de dabigatrán de Fórmula (II) es útil como sustancia de calibración para el dabigatrán. Para preparar la forma liofilizada de dabigatrán, una cantidad definida de sustancia farmacológica de dabigatrán se disuelve en ácido acuoso y se diluye en agua, y la solución resultante se usa como solución madre para la
15 preparación de las diferentes muestras de calibrador de dabigatrán. Una selección apropiada de alícuotas diferentes de la solución madre de dabigatrán se añade a plasma anticoagulado humano que se ha obtenido de donantes voluntarios sanos (plasma de combinación humano) de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para producir soluciones con diferentes concentraciones de dabigatrán. Los
20 volúmenes especificados de estas diferentes soluciones se transfieren a tubos adecuados y se liofilizan hasta sequedad completa en un dispositivo de secado por congelación apropiado, y se obtienen formas liofilizadas estables de dabigatrán de concentración conocida adecuadas para generar una curva de calibración. Este dabigatrán liofilizado se reconstituye fácilmente y, por lo tanto, es útil como
25 calibrador para la determinación de la concentración de dabigatrán en muestras de sangre desconocidas basándose en el tiempo de coagulación observado después de que se inicie la coagulación por adición de la misma cantidad de trombina humana altamente purificada en forma □ a la muestra desconocida. Dichas muestras patrón de dabigatrán liofilizado y trombina humana altamente purificada
30 en forma □ pueden envasarse en un kit. El control de calidad para determinar la exactitud del ensayo podría determinarse ensayando periódicamente una muestra con una cantidad conocida de dabigatrán.

El pH de la solución ácida acuosa usada para la disolución de dabigatrán es preferiblemente ≤ 3 , más preferiblemente ≤ 2 . Aunque podrían usarse muchos
35 ácidos, los ácidos son preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

75

sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico, particularmente ácido clorhídrico. El plasma anticoagulado humano puede obtenerse de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos por el experto en la materia y, preferiblemente, es plasma anticoagulado humano tratado con citrato o plasma anticoagulado humano tratado con EDTA.

Un ejemplo del procedimiento se expone a continuación. Los ensayos de coagulación cronométricos se realizaron con dos coagulómetros de bola Behnk CL4 (Behnk Elektronik, Alemania) usados de acuerdo con las instrucciones de funcionamiento. Se usó el ensayo inhibidor de trombina Hemoclot (HYPHEN BioMed, Francia). Se usaron los 2 reactivos siguientes del kit: (1) plasma normal tratado con citrato combinado, liofilizado (Reactivo 1); y (2) trombina cálcica humana altamente purificada (forma α) estabilizada con aditivos y liofilizada (Reactivo 2).

El comportamiento del ensayo de coagulación con muestras plasmáticas de dabigatrán se evaluó con el programa de evaluación del método analítico "Analyse-it" para Excel, Versión 2.09, Analyse-it Software, Ltd. PO Box 103, Leeds LS27 7WZ Inglaterra, Reino Unido.

Etapas A. Preparación de Calibradores de Dabigatrán Liofilizado

Se disuelven 5,55 mg de dabigatrán de Fórmula (II) en 200 μ l de HCl 1 M y se diluyen en agua ultrapura para dar un volumen final de 50 ml. Esta solución madre de 111 μ g/ml se almacena a 4°C. El plasma humano tratado con citrato de donantes voluntarios sanos (plasma combinado humano) se usa para la preparación de calibradores de dabigatrán. Las alícuotas de la solución madre de dabigatrán se diluyen en plasma humano combinado tratado con citrato para dar soluciones con las concentraciones finales de dabigatrán diferentes de dabigatrán 100, 500, 1500 y 2000 nM. Se transfieren alícuotas de 500 μ l de volumen del plasma combinado humano con dabigatrán 100, 500, 1500 o 2000 nM a tubos de polipropileno y se liofilizan usando una centrifuga al vacío Christ Alpha RVC, Typ CMC-2 hasta sequedad completa durante aproximadamente 8 horas (presión: 3 mbar). Se almacenan los calibradores de dabigatrán liofilizado a -20°C.

Etapas B. Preparación de Patrones (Curva de Calibración)

Se añaden 0,5 ml de agua ultrapura a cada vial de los calibradores de dabigatrán de dabigatrán 0 (blanco), 100, 500, 1500 y 2000 nM obtenidos de acuerdo con la Etapa A, se mezcla suavemente y se incuba durante 15 min a

temperatura ambiente normal. El plasma calibrador debe diluirse 1:8, por ejemplo, 100 µl de patrón y 700 µl de NaCl fisiológico. Se pipetea 50 µl de muestra de calibrador en las cubetas del coagulómetro (determinación por duplicado). Se mide cada calibrador como se describe en el Etapa E.

5 **Etapa C. Preparación de reactivos**

Se calcula el volumen necesario de reactivos para las cantidades diarias de muestras. Se disuelve cada vial de Reactivo 1 y Reactivo 2 en 1 ml de agua ultrapura; se mezcla suavemente, y se incuba durante 15 min a temperatura ambiente normal. La estabilidad de los reactivos preparados es la siguiente:

- 10 Reactivo 1: de +18°C a +25°C (24 h); de +2°C a +8°C (48 h); y a -20°C (2 meses); y Reactivo 2: de +18°C a +25°C (24 h); de +2°C a +8°C (48 h); y a -20°C (2 meses).

Etapa D. Recogida y Preparación de Muestras de Plasma

- Se recogen muestras de sangre en anticoagulante citrato trisódico 0,109 M (proporción 9:1 de sangre/citrato). Se decanta el sobrenadante del plasma después de una centrifugación de 20 minutos a 2,5 g. La estabilidad del plasma es la siguiente: de +18°C a +25°C (8 h); de +2°C a +8°C (24 h); ≤ -20°C (hasta 6 meses). Se descongelan las muestras a +37°C durante un máximo de 45 minutos. Las muestras se mantienen descongeladas a temperatura ambiente normal. El plasma de muestra debe diluirse 1:8, por ejemplo, 100 µl de muestra y 700 µl de NaCl fisiológico. NaCl fisiológico.
- 15
20

Etapa E. Procedimiento de Medición

- El siguiente procedimiento de medición se realiza primero con las muestras de calibrador preparadas de acuerdo con la Etapa B. Después de la preparación de la curva de calibración, las muestras de plasma preparadas de acuerdo con la Etapa D se miden por lo tanto.
- 25

- Se mezclan muestras (calibrador o plasma) por agitación suave. Se transfieren 50 µl de cada muestra de plasma (obtenida de acuerdo con la Etapa B o D) en 2 cubetas (cada muestra se mide por duplicado). Se pipetea 100 µl de Reactivo 1 (preincubado a 37°C) en una cubeta. Al mismo tiempo, se inicia un periodo de incubación de 1 minuto por activación de un temporizador. Al final del tiempo de incubación, se añaden 100 µl de Reactivo 2 (preincubado a 37°C) a la cubeta. Se inicia un cronómetro. Se mide el tiempo hasta que se detiene la rotación de la bola en el coagulómetro de bola Behnk CL4 (tiempo de coagulación [s]). El software del instrumento calcula el tiempo de coagulación medio [s] de la medición por duplicado. El resultado de ambas determinaciones y el tiempo de coagulación
- 30
35

medio se documentan en papel impreso.

Etapas F. Generación de Curva de Calibración

Los tiempos de coagulación obtenidos por medición de las muestras de calibrador con 0 (muestra en blanco), 100, 500, 1500 y 2000 nM (son posibles intervalos de concentraciones más amplios y concentraciones adicionales, por ejemplo, de 250 nM) se representan frente a la concentración de calibrador de dabigatrán en una gráfica de dispersión usando un programa de hoja de cálculo (MS Excel o similar) . Se establece una curva de calibración por análisis de regresión lineal simple. Por determinación del tiempo de coagulación, la concentración de dabigatrán correspondiente en una muestra de plasma puede determinarse directamente a partir de la línea de calibración. Con muestras de dabigatrán liofilizado de concentraciones definidas, por ejemplo, de 100, 500 y 1500 nM, está disponible un sistema de control de calidad. La medición del tiempo de coagulación de la muestra de control de calidad y la posterior determinación de la concentración de dabigatrán correspondiente usando la curva de calibración permite la determinación de la exactitud del ensayo. La exactitud del ensayo se evalúa por comparación de la concentración diana conocida de la muestra de control de calidad de dabigatrán y la concentración calculada es esta muestra de control de calidad usando el tiempo de coagulación y la curva de calibración.

El etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una composición farmacéutica de la invención que contiene una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administrará durante un tiempo suficiente para conseguir el efecto fisiológico deseado, es decir, la prevención o tratamiento de la trombosis. Típicamente, las composiciones farmacéuticas se administrarán como composiciones orales dos veces al día. Las composiciones pueden administrarse durante un tiempo definido o indefinidamente.

Cuando se administra de acuerdo con los métodos de la invención, el etexilato de dabigatrán opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona al paciente un método seguro y terapéuticamente eficaz para la prevención o tratamiento de la trombosis. El etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es capaz de prevenir la trombosis sin dar como resultado un acontecimiento adverso hemorrágico.

El dabigatrán puede prepararse en formulaciones farmacéuticas, véase, por ejemplo, las Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2005/0038077;

78

2005/0095293; 2005/0107438; 2006/0183779; y 2008/0069873. Además, el dabigatrán puede administrarse con otros ingrediente activos, véase, por ejemplo, las Pub. de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0222640; 2009/0048173; y 2009/0075949. Un vehículo o diluyente farmacéuticamente
5 aceptable que se usa convencionalmente en la técnica puede usarse para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto deseado de los ingredientes terapéuticos. Un vehículo adecuado debería ser estable, es decir, incapaz de reaccionar con otros ingredientes en la formulación. Estos vehículos se conocen en general en la técnica. Puede encontrarse una discusión minuciosa de la formulación
10 y selección de vehículos, estabilizantes y similares farmacéuticamente aceptables en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18ª ed.; Mack Pub. Co.: Eaton, Pennsylvania, 1990), incorporada en la presente memoria como referencia.

Se reconoce además que el etexilato de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede coadministrarse con un agente
15 antiplaquetario. Los agentes antiplaquetarios incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa tales como la aspirina; inhibidores del receptor de difosfato de adenosina (ADP); inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de glicoproteína IIB/IIIA; inhibidores de la recaptación de adenosina; y similares. En una realización, el agente antiplaquetario es aspirina y se administra a menos de o igual a 100 mg al
20 día.

Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

Parte experimental

Resultados de ensayo de estudios PETRO y PETRO-Ex

25 La eficacia y seguridad del etexilato de dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular se estudió en un estudio de fase 2 de Prevención de Acontecimientos Embólicos y Trombóticos en Pacientes con Fibrilación Auricular Persistente (PETRO). Este era un estudio de resultados de dosis de 12 semanas de etexilato de dabigatrán, en solitario o en combinación con aspirina (ASA), en
30 comparación con el régimen anticoagulante convencional de warfarina sin aspirina en pacientes con fibrilación auricular crónica. En este estudio, se aleatorizaron 502 pacientes en warfarina (con objetivo de RNI entre 2-3) o etexilato de dabigatrán (50 mg b.i.d., 150 mg b.i.d. y 300 mg b.i.d.) y tres dosis de aspirina (0,81 mg y 325 mg q.d.). Los criterios de valoración primarios eran acontecimientos hemorrágicos y
35 cambios en el dímero D. Hubo 2 acontecimientos tromboembólicos sistémicos en el

ensayo, ambos en el grupo de etexilato de dabigatrán 50 mg b.i.d.. Ocurrieron cuatro acontecimientos hemorrágicos mayores (6%) en los grupos de etexilato de dabigatrán 300 mg b.i.d. más ASA. Las hemorragias menores estaban relacionadas con la dosis. Se produjo una elevación de las transaminasas >3 x el límite superior de la normalidad (LSN) en 0,9% (4 de 432) de los pacientes tratados con etexilato de dabigatrán. El cambio en los niveles de dímero D en pacientes tratados con dabigatrán era comparable a la warfarina.

Para determinar la seguridad a largo plazo del etexilato de dabigatrán, a los pacientes que se habían aleatorizado en etexilato de dabigatrán en el estudio PETRO y que habían completado el tratamiento sin un acontecimiento de resultado se les ofreció colocarles en la prolongación, el estudio PETRO-Ex, cuyos datos se presentan aquí.

Métodos

El estudio PETRO-Ex se realizó en 52 centros en los Estados Unidos, Dinamarca, Países Bajos y Suecia. El protocolo se desarrolló por el Comité de Dirección. La gestión de datos y el análisis estadístico se realizaron por Boehringer Ingelheim. El plan de análisis estadístico se desarrolló por el Comité de Dirección. Todos los autores estuvieron de acuerdo con los resultados.

El objetivo primario era evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular por determinación de la incidencia de acontecimientos hemorrágicos mayores, tromboembolia sistémica y anomalías del ensayo de la función hepática.

El PETRO-Ex era un estudio de prolongación a largo plazo de pacientes aleatorizados con dabigatrán en el ensayo PETRO que completaron su tratamiento por protocolo. A diferencia del estudio PETRO, que era doblemente a ciegas con respecto a la dosificación de etexilato de dabigatrán, el PETRO-Ex era al descubierto. El PETRO-Ex comenzó mientras que el estudio PETRO estaba todavía en curso y se mantuvo a los investigadores inicialmente a ciegas respecto al grupo de tratamiento de los pacientes hasta que se completó el PETRO. El descubrimiento del tratamiento del paciente a los investigadores fue posible después de eso.

Los datos se resumieron de forma descriptiva; no se iba a ensayar ninguna hipótesis. Los acontecimientos se analizaron en base al tratamiento al inicio. Las incidencias se describieron como número de pacientes con acontecimientos así como normalizadas respecto a 100 años-paciente en el tratamiento respectivo. Los

riesgos de acontecimientos se compararon entre tratamientos con la ayuda de la razón de riesgo y su intervalo de confianza de 95% (bilateral).

Los pacientes se incluyeron si cumplían todos los criterios siguientes: edad ≥ 18 años, tratamiento previo con dabigatrán en el estudio PETRO sin interrupción prematura de la terapia; fibrilación auricular no reumática paroxística, persistente o permanente (crónica) documentada por ECG antes de su inscripción en el estudio PETRO; al menos un factor de riesgo adicional para ictus: hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previo, edad superior a 75 años e historia de arteriopatía coronaria (es decir, IM previo, angina, ensayo de estrés positivo, intervención coronaria o cirugía de derivación previa o lesión o lesiones ateroscleróticas diagnosticadas por angiografía coronaria). Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los pacientes se excluyeron si tenían: cardiopatía valvular que confiriese un riesgo significativamente aumentado de acontecimientos tromboembólicos (por ejemplo, estenosis mitral clínicamente significativa o válvulas protésicas), cardioversión programada mientras los pacientes estuviesen en el estudio, contraindicación de terapia anticoagulante (hemorragia intracraneal previa, hemorragia GI en los 3 meses anteriores, hemorragia grave anterior con warfarina a una razón normalizada internacional terapéutica (RNI), uso regular de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, diátesis hemorrágica) así como hemorragia mayor en los últimos 6 meses (distinta de hemorragia GI) y alteración renal grave con tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min.

Los pacientes que completaron el estudio PETRO con 50 mg b.i.d. se cambiaron a 150 mg q.d. a su ingreso en el estudio PETRO-Ex (N = 93 pacientes). Todos los demás pacientes se mantuvieron inicialmente con las mismas dosis de etexilato de dabigatrán que recibieron en el estudio PETRO. Los pacientes a los que se les redujo la dosis hasta 50 mg q.d. basándose en una tasa de filtración glomerular ≤ 50 ml/min durante PETRO se excluyeron del ensayo a largo plazo; los pacientes a los que se les redujo la dosis hasta otros niveles de dosis permanecieron en el tratamiento q.d. a esa dosis.

Resultados

De los 432 pacientes tratados con dabigatrán en el estudio PETRO, 396 completaron el tratamiento de acuerdo con el protocolo y de estos, 361 pacientes (91%) se inscribieron en el estudio PETRO-Ex. La rama del estudio PETRO de

warfarina se interrumpió en el PETRO-Ex. A su ingreso en el PETRO-Ex, los pacientes tenían una media de $69,7 \pm 8,2$ años de edad, 16.3% eran mujeres, tenían una duración media de la fibrilación auricular de 4,2 años y una media de factores de riesgo de ictus de 2. El uso de aspirina en el PETRO-Ex se basó en el juicio del investigador.

Debido a una alta frecuencia de acontecimientos hemorrágicos mayores en el grupo de 300 mg b.i.d. (N = 162) después de varios meses de tratamiento prolongado, con o sin aspirina, la Junta de Control y Seguridad de Datos (DSMB) recomendó, y el Comité de Dirección estuvo de acuerdo, que todos los pacientes que recibían 300 mg b.i.d. se convirtiesen en 300 mg q.d. o 150 mg b.i.d. De forma similar, una frecuencia aumentada de acontecimientos tromboembólicos en el grupo de tratamiento que recibía una dosis de menos de 300 mg/día (N = 103) llevó al DSMB a recomendar que a estos pacientes se les aumentara la dosis hasta 300 mg q.d. o 150 mg b.i.d. El Comité de Dirección estuvo de acuerdo. La mayoría de la exposición era con una dosis de etexilato de dabigatrán de 150 mg b.i.d. (683,9 años-paciente) seguida de 300 mg q.d. (198,7 años-paciente), 300 mg b.i.d. (82,0 años-paciente), 150 mg q.d. (58,5 años-paciente) y 50 mg b.i.d. (23,5 años-paciente). La exposición total refleja ambos ensayos, PETRO y PETRO-Ex, juntos.

El índice de ictus y acontecimientos tromboembólicos era menor en los tratamientos con etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d. (1% por año) y 300 mg b.i.d. (1,2% por año). Durante el tratamiento con ≤ 150 mg/día de etexilato de dabigatrán, el índice de acontecimientos tromboembólicos anualizado era superior al 5,0 por 100 años-paciente.

Los acontecimientos hemorrágicos mayores eran relativamente mayores en los tratamientos con etexilato de dabigatrán 300 mg b.i.d. en comparación con 150 mg b.i.d. y 300 mg q.d. (12,2 frente a 4,2 frente a 2,5% al año). Hubo 3 hemorragias mayores en la dosis de 150 mg q.d.. Combinado con los datos sobre 50 mg b.i.d., el índice de hemorragia mayor a dosis ≤ 150 mg/día era 3,7% por año (Figura 1). El índice de acontecimientos hemorrágicos era significativamente superior mientras se estaba con aspirina al mismo tiempo (8,5% frente a 3,2% por año; razón de riesgo 2,70 y IC 1,49-4,86). Cinco de las hemorragias mayores fueron mortales; 4 en 150 mg b.i.d. y 1 en 300 mg q.d. Tres de estas hemorragias mortales fueron hemorragias intracraneales, una fue una hemorragia GI y una fue una disección aórtica. Hubo una hemorragia intracraneal más que no fue mortal.

Tabla 1. Resumen de resultados de PETRO y PETRO-Ex

Dosis de etexilato de dabigatrán	50 mg q.d.	50 mg b.i.d.	150 mg q.d.	300 mg q.d.	150 mg b.i.d.	300 mg b.i.d.	Total
Sujetos tratados	1	105	103	90	356	162	432
Exposición total (años-paciente)	0,05	23,51	58,52	198,68	683,88	82,01	1046,66
Hemorragias mayores	0	0	3(5,1)	5(2,5)	29(4,2)	10(12,2)	44(4,2)
De estas, sin aspirina	0	0	3(6,5)	3(2,1)	18(3,2)	4(6,3)	26(3,2)
con aspirina	0	0	0	2(3,6)	11(8,7)	6(32,7)	19(8,5)
Ictus y tromboembolia sistémica	0	3(12,8)	3(5,1)	5(2,5)	7(1,0)	1(1,2)	20(1,9)
AIT	0	0	0	0	1(0,1)	0	1(0,1)
IM	0	0	0	1(0,5)	6(0,9)	0	7(0,7)
Otros ACAM	0	2(8,5)	0	1(0,5)	7(1,0)	1(1,2)	11(1,1)
Acontecimientos adversos que conducen a interrupción prematura	0	5(21,3)	8(13,7)	19(9,6)	67(9,8)	21(25,6)	120(11,5)
ALT o AST >3 x LSN y Bili >2 x LSN en 30 días	0	0	0	1(0,5)	3 (0,4)	0	4 (0,4)
ALT o AST >2 x LSN	0	0	2(3,4)	3(1,5)	21(3,1)	4(4,9)	30(2,9)
ALT o AST >3x LSN	0	0	0	3(1,5)	13(1,9)	2(2,4)	18(1,7)
ALT o AST >5 x LSN	0	0	0	3(1,5)	7(1,0)	1(1,2)	11(1,1)

ALT = Alanina Transaminasa; AST = Aspartato Transaminasa; Bili= Bilirrubina Total; SNC = Sistema Nervioso Central; ACAM= Acontecimiento Cardíaco Adverso Mayor; IM = Infarto de Miocardio; AIT = Ataque Isquémico Transitorio; LSN = Límite Superior de la Normalidad

Los datos presentados en la Tabla 1 se ilustran en la Figura 1.

Durante el transcurso del ensayo, 18 pacientes (1,7% por año) tuvieron transaminasas hepáticas elevadas, AST o ALT $>3 \times$ LSN, de los que 11 pacientes (1,1% por año) tuvieron transaminasas (AST o ALT) $>5 \times$ LSN. Hubo cuatro
5 pacientes (0,4% por año) con elevación de bilirrubina concomitante $>2 \times$ LSN dentro de los 30 días siguientes a las elevaciones de transaminasas $>3 \times$ LSN. Todos estos casos se debieron a causas clínicas alternativas.

En total, 9 de los 18 casos con AST o ALT $>3 \times$ LSN, después de la investigación, tenían un diagnóstico clínico explicativo. En 10 de los 16 casos en
10 tratamiento, la anomalía del EFH se resolvió continuando con el dabigatrán y en 5 casos después de interrumpir el dabigatrán; un paciente con una anomalía del EFH en tratamiento murió de insuficiencia cardíaca y septicemia que se piensa contribuyeron a las anomalías en la función hepática. Un segundo paciente con
15 desenlace desconocido había interrumpido el tratamiento con dabigatrán (debido a hemorragia) tres semanas antes del desarrollo de anomalías de la función hepática (fuera de tratamiento). Los detalles de pacientes individuales con anomalías del EFH y cualquier problema hepatobiliar asociado se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. PACIENTES INDIVIDUALES CON ANOMALÍAS DEL EFH						
Edad	Sexo	anomalía del EFH		Diagnóstico alternativo	Acción Tomada con la medicina de Estudio	Resultado Final/ Comentario
		ALT /LSN	AST /LSN			
72	F	$>3x$	$>3x$	[Aumento aislado]	Interrupción	Recuperación
67	M	–	$>5x^{\#}$	Adenocarcinoma de páncreas	[Fuera de tratamiento]	Mortal
78	F	$>5x$	–	[Aumento aislado]	Continuación	Recuperación
76	M	$>5x^{\#}$	$>5x^{\#}$	Colelitiasis	Interrupción	Recuperación
69	M	$>5x$	$>5x$	Colelitiasis	Continuación	Recuperación
65	M	$>3x$	–	Diarrea	Continuación	Recuperación

78	M	–	>5x	Septicemia	Continuación	2 meses después del aumento del EFH, el paciente murió debido a insuficiencia cardíaca
62	M	–	>3x	[Aumento aislado]	Continuación	Recuperación
78	M	>3x	–	[Aumento aislado]	Continuación	Recuperación
64	F	>5x	>3x	[Aumento aislado]	Interrupción	Recuperación
81	M	>5x	>3x	[Aumento aislado]	[Fuera de tratamiento]	El dabigatrán se interrumpió por un acontecimiento hemorrágico 3 semanas antes del aumento del EFH
74	F	>3x [#]	>5x [#]	Cálculos biliares	Restitución	Recuperación
51	M	–	>3x	Colelitiasis	Continuación	Recuperación
73	M	>3x	–	Hepatitis	Continuación	Recuperación
73	F	>5x [#]	>5x [#]	Colecistitis	Continuación	Recuperación
68	F	>3x	–	[Aumento aislado]	Interrupción	Recuperación
68	M	–	>5x	[Aumento aislado]	Interrupción	Recuperación
63	M	–	>5x	[Aumento aislado]	Restitución	Recuperación

[#] con elevación de Bilirrubina concomitante a >2 x LSN

ALT = Alanina Transaminasa; AST = Aspartato Transaminasa; Bili= Bilirrubina Total; F = Mujer; M = Hombre; LSN = Límite Superior de la Normalidad

Se registraron acontecimientos adversos graves en 184 pacientes (51%), incluyendo acontecimientos hemorrágicos y trombóticos. La clase más común de acontecimientos descritos fueron trastornos cardíacos (80 pacientes; 22%), seguido de infecciones (34 pacientes; 9,4%), trastornos del sistema nervioso (33 pacientes; 9,1%) y trastornos gastrointestinales (28 pacientes; 7,8%). Aparte de

Acontecimientos hemorrágicos mayores

La incidencia de acontecimientos hemorrágicos aumentó proporcional a la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos mayores eran más frecuentes en pacientes que tomaban 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán o más, describiéndose el mayor índice en el grupo con etexilato de dabigatrán 300 mg b.i.d.. Dosis de 300 mg dos veces al día no son tolerables. La dosis de 150 mg b.i.d. tiene un índice de hemorragia mayor ligeramente superior que el observado en ensayos de anticoagulación recientes en pacientes con FA (Tabla 3). los cinco acontecimientos hemorrágicos mortales en dabigatrán (0,5% por año) se produjeron todos a 150 mg b.i.d. (4 pacientes) o a 300 mg q.d. (1 paciente). El índice de hemorragia intracraneal de 0,4% por año está dentro del intervalo de 0,1% a 0,6% descrito en otros ensayos antitrombóticos. También existía un riesgo aumentado de hemorragia con ASA concomitante. En el ensayo clínico RELY, analizado en más detalle a continuación, no se permiten dosis de aspirina de más de 100 mg al día.

Tabla 3. Comparación entre ensayos de FA recientes y PETRO-Ex

	SPORTIF III (2003)¹²	SPORTIF V (2005)¹³	ACTIVE W (2006)¹⁵	BAFTA (2007)²⁰	PETRO-Ex
Medicina de estudio o intervenciones	Warfarina frente a Ximelagatrán	Warfarina frente a Ximelagatrán	Clopidogrel + ASA frente a Warfarina	ASA 75 mg/d frente a Warfarina	Etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d. frente a 300 mg b.i.d. frente a 300 mg q.d. frente a 150 mg q.d.
N, participantes	3407	3922	6706	973	361

Edad (media)	~70 años	71,6 años	70,2 años	81,4 años	69,7 años
Hombres	69%	69%	66%	55%	73%
Seguimiento Medio	1,45 años	1,66 años	1,3 años	2,7 años	2,5 años
Infarto de miocardio	1,1 % (ximelagatrán) 0,6% (warfarina)	1,0 % (ximelagatrán) 1,4% (warfarina)	0,6% (warfarina)	1,1% (warfarina)	0,7% (etexilato de dabigatrán todas las dosis)
Anomalias del EFH >3 x LSN (por 100 años-paciente)	6 % (ximelagatrán) 1% (warfarina)	6 % (ximelagatrán) 0,8% (warfarina)	NR	NR	1,7% (etexilato de dabigatrán todas las dosis)
Acontecimientos hemorrágicos mayores (por 100 años-paciente)	1,3% (ximelagatrán 36 mg b.i.d.) 1,7% (warfarina)	2,4% (ximelagatrán 36 mg b.i.d.) 3,1% (warfarina)	2,2% (warfarina)	1,9% (warfarina)	3,2%* (etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d.)
Embolia sistémica e ictus (por 100 años-paciente).	1,6% (ximelagatrán 36 mg b.i.d.) 2,3% (warfarina)	1,6% (ximelagatrán 36 mg b.i.d.) 1,2% (warfarina)	1,5% (warfarina)	1,7% (warfarina)	1,0% (Etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d.)

*el índice de hemorragia es sin aspirina concomitante

ACTIVE W: Ensayo de Clopidogrel en Fibrilación Auricular con Irbesartán para la Prevención de Acontecimientos Vasculares; BAFTA = Ensayo de Tratamiento de la Fibrilación Auricular de las Personas Mayores de Birmingham; EFH = Ensayo de la función hepática; PETRO Ex = Prolongación del Ensayo de Prevención de Acontecimientos Embólicos y Trombóticos en Pacientes con Fibrilación Auricular Persistente; SPORTIF = Ensayo de Prevención del Ictus usando un inhibidor directo de la trombina oral en la fibrilación auricular; LSN = Límite Superior de la Normalidad

Eficacia o acontecimientos tromboembólicos

Los datos limitados sugieren que el etexilato de dabigatrán tiene una eficacia prometedora en la prevención del ictus. Las dos dosis mayores, los índices de acontecimientos tromboembólicos sistémicos o ictus son de aproximadamente 1% por año, que está entre los índices menores descritos en los pacientes con fibrilación auricular en riesgo de moderado a elevado de ictus. Esto es similar a o mejor que la terapia patrón oral convencional actual con warfarina. Esta dosis se está estudiando actualmente a mayor escala en el ensayo de fase 3. Curiosamente, el índice de ictus en 300 mg una vez al día es superior que para 150 mg b.i.d., aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Riesgo-Beneficio

Los datos de este estudio longitudinal al descubierto de varias dosis de etexilato de dabigatrán tienen límites establecidos tanto para la eficacia como para la seguridad. La dosis de 150 mg al día o menos parece tener índices inaceptablemente elevados de acontecimientos tromboembólicos con bajos índices de hemorragia, mientras que las dosis de 600 mg al día producen índices inaceptables de hemorragias aunque el riesgo de ictus sea bajo. El riesgo-beneficio para la dosis de 150 mg b.i.d. parece ser mejor que para la de 300 mg q.d., con índices de ictus menores pero mayores índices de hemorragias. La farmacocinética de la dosis dividida produce una depresión del pico de la proporción de concentración plasmática de 2:1 frente a 6:1 para la misma dosis total administrada una vez al día, una explicación posible de las diferencias observadas. La dosis de 150 mg b.i.d. parece alcanzar el mejor equilibrio entre acontecimientos tromboembólicos y hemorragia en pacientes que no tienen factores de riesgo adicionales para hemorragias mayores.

A partir de los datos presentados en la Tabla 1 y en la Figura 1, puede obtenerse que es preferible una aplicación dos veces al día (b.i.d.) de etexilato de dabigatrán. Debido a la biodisponibilidad oral bastante baja del etexilato de dabigatrán por un lado, y al aclaramiento relativamente alto del dabigatrán por otro lado, el plan de dosificación b.i.d. administra niveles plasmáticos más constantes de dabigatrán.

Como se demuestra por una comparación directa de un régimen de tratamiento de 300 mg q.d. y 150 mg b.i.d., el número global de acontecimientos tromboembólicos es inferior en un régimen b.i.d. a la misma dosificación diaria. Por lo tanto, la posología b.i.d. se prefiere sobre la q.d. para dosificaciones diarias

comparables.

Los datos presentados en la Tabla 1 y en la Figura 1 comparan diversas dosificaciones de etexilato de dabigatrán con respecto a la aparición de acontecimientos tromboembólicos y al riesgo de acontecimientos hemorrágicos mayores. Los primeros están representados por el número de acontecimientos tromboembólicos por 100 años, los últimos por el número de acontecimientos hemorrágicos por 100 años. Los "años" o "años-sujeto" son la suma (fecha de última ingestión de fármaco - fecha de primera ingestión de fármaco + 1) de todos los sujetos tratados / 365,25.

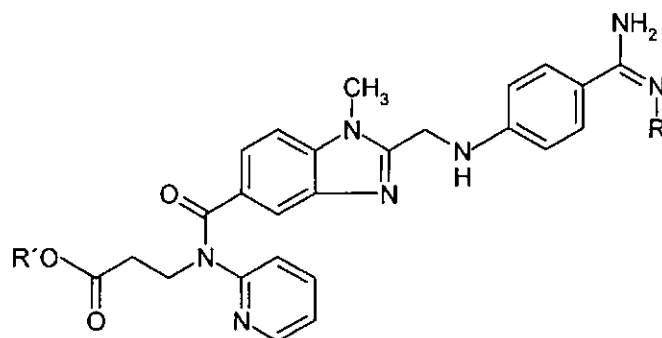
10 Cuando se comparan los datos, se puede llegar a la conclusión de que una dosificación de 50 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán con más de 12 acontecimientos por 100 años no es suficiente para conseguir un alivio tromboembólico satisfactorio.

Además, 300 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, aunque dan como resultado un escaso número de acontecimientos tromboembólicos (aproximadamente 1 acontecimiento por 100 años), causan un número bastante elevado de acontecimientos hemorrágicos (más de 12 por 100 años), que hará que esta dosificación sea menos adecuada para un plan de tratamiento a largo plazo.

Por otro lado, los planes de tratamiento de 150 mg q.d. y 300 mg q.d. proporcionan menos protección frente a acontecimientos tromboembólicos (aproximadamente 5 acontecimientos para 150 mg q.d. y más de 2 acontecimientos para 300 mg q.d.), aunque dan como resultado acontecimientos hemorrágicos en aproximadamente el mismo orden de magnitud en comparación con 150 mg b.i.d.

El régimen de tratamiento de 150 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d. proporciona mejor protección de acontecimientos tromboembólicos en comparación con 150 mg q.d. y 300 mg q.d. por un lado, y mejor protección de acontecimientos hemorrágicos que 300 mg b.i.d., al tiempo que mantiene el mismo nivel de protección tromboembólica que 300 mg b.i.d. Por lo tanto, en pacientes que no tienen factores de riesgo adicionales para hemorragias mayores, como se han descrito y definido anteriormente en la presente memoria, el intervalo de dosificación preferido anterior de 140 mg b.i.d. a 160 mg b.i.d., preferiblemente 150 mg b.i.d. , se considera adecuado para tratar la fibrilación auricular en seres humanos durante un periodo de tiempo de 3 meses, preferiblemente 6 meses, más preferiblemente 9 meses, más preferiblemente 12 meses, más preferiblemente 24 meses, más preferiblemente 48 meses y más preferiblemente 10 años o más.

Debido a su naturaleza profarmacológica, el régimen de tratamiento de acuerdo con esta invención puede aplicarse a otras formas de sal o éster de dabigatrán de Fórmula (III)



(III)

- 5 en la que R representa cualquier resto éster con peso molecular de hasta 300, preferiblemente de la fórmula $-C(O)-O-C_1-C_8$ -alquilo o $-C(O)-O-C_3-C_8$ -cicloalquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente ramificado o no ramificado y el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y R' representa un -
10 C_1-C_8 -alquilo o $-C_3-C_8$ -cicloalquilo, en el que el alquilo puede estar opcionalmente ramificado o no ramificado y el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Cualquier formulación o modificación del compuesto de Fórmula (I) o (III) con una biodisponibilidad demostrada de 80% a 125%, preferiblemente de 80% a 120%, de la biodisponibilidad que puede obtenerse por aplicación de etexilato de
15 dabigatrán de acuerdo con esta invención, también puede proporcionar las mismas propiedades beneficiosas o propiedades beneficiosas comparables. Se entiende la biodisponibilidad como el resultado de métodos aplicados para la demostración de la bioequivalencia según recomiendan la FDA o la EMEA en el procedimiento de autorización de productos genéricos en relación con un producto de origen ya
20 registrado (autorizado).

La presente invención también incluye una unidad de dosis que comprende 140 mg a 160 mg, preferiblemente 150 mg de etexilato de dabigatrán para el tratamiento de la fibrilación auricular. En una realización preferida, la unidad de dosis es una forma sólida, tal como un comprimido, cápsula, granulado, polvo y
25 similar. Por ejemplo, dichas formulaciones se presentan en la sección de Formulaciones a continuación. En una realización preferida particular, la forma sólida es una cápsula que contiene etexilato de dabigatrán, recubierto sobre microgránulos de núcleos de ácido tartárico aislados. Una forma sólida preferida particular se describe en la sección de Formulaciones a continuación.

Más de 300 personas han terminado tanto los estudios PETRO como PETRO-Ex. Estas personas representaban diferentes grupos de edad y género y tenían pesos y constituciones físicas diferentes. Se ha descubierto, sin embargo, que los resultados analizados anteriormente son aplicables así mismo a todos los individuos.

Resultados del Ensayo Clínico RELY

El estudio de Evaluación Aleatorizada de Terapia Anticoagulante a Largo Plazo (RELY) era un ensayo aleatorizado diseñado para comparar dos dosis de dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular que presentaban un riesgo aumentado de ictus. El diseño de este estudio se ha publicado en Ezekowitz MD, Connolly SJ, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L y Yusuf S, *Rationale and design of the RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared to dabigatran*, Am Heart J., 2009, 157:805-810, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En un ensayo de no inferioridad, 18.113 pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus se aleatorizaron en dosis fijas a ciegas de dabigatrán 110 mg o 150 mg dos veces al día frente a warfarina ajustada al descubierto. El seguimiento medio era de 2,0 años y el resultado primario era ictus o embolia sistémica. Los índices del resultado primario eran de 1,70% por año en warfarina frente a 1,55% por año en dabigatrán 110 mg (riesgo relativo 0,91, intervalo de confianza 95% de 0,75 a 1,12; p [no inferioridad]<0,001) y 1,11% por año en dabigatrán 150 mg (riesgo relativo 0,66, intervalo de confianza 95% de 0,53 a 0,82; p [superioridad]<0,001. Los índices de hemorragia mayor eran de 3,46% por año en warfarina frente a 2,74% por año en dabigatrán 110 mg (p=0,002) y 3,22% por año en dabigatrán 150 mg (p=0,32). Los índices de ictus hemorrágico eran 0,38% por año en warfarina frente a 0,12% por año en dabigatrán 110 mg (p<0,001) y 0,10% por año en dabigatrán 150 mg (0,14-0,49; p < 0,001). Los índices de mortalidad eran de 4,13% por año en warfarina frente a 3,74% por año en dabigatrán 110 mg (p<0,012) y 3,63% por año en dabigatrán 150 mg (p<0,047).

Por lo tanto, en pacientes con fibrilación auricular, el dabigatrán 110 mg estaba asociado con índices similares de ictus y embolia sistémica respecto a la warfarina, pero índices menores de hemorragia mayor. El dabigatrán 150 mg estaba asociado con menores índices de ictus y embolia sistémica que la warfarina, pero índices similares de hemorragia mayor. Por consiguiente, el dabigatrán 110

mg demostró un perfil de seguridad mejorado sobre la terapia con warfarina y el dabigatrán 150 mg demostró una eficacia mejorada sobre la terapia con warfarina.

Detalles del Ensayo RELY

Métodos

- 5 Se incorporaron pacientes de 951 centros clínicos en 44 países. En resumen, los pacientes cumplían los requisitos si tenían una fibrilación auricular documentada en electrocardiograma en la exploración o en los últimos 6 meses; y al menos uno de los siguientes: ictus o ataque isquémico transitorio anterior; fracción de eyección ventricular izquierda inferior a 40%; síntomas de insuficiencia
- 10 cardiaca de la Asociación del Corazón de Nueva York de Clase 2 o superior en 6 meses; edad de al menos 75 años; o edad de al menos 65 años con diabetes mellitus, hipertensión o arteriopatía coronaria. Las razones para la exclusión incluían trastorno grave de las válvulas cardíacas; ictus en los últimos 14 días o ictus graves en los últimos 6 meses; afecciones con riesgo aumentado de
- 15 hemorragia; aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; hepatopatía activa; o gestación.

- Después de proporcionar consentimiento informado por escrito, todos los participantes en el ensayo se asignaron aleatoriamente a una de las dos dosis de dabigatrán o warfarina usando un sistema telefónico automático interactivo central.
- 20 El dabigatrán se suministró en cápsulas a ciegas que contenían 110 mg o 150 mg, tomadas dos veces al día. La warfarina se suministró en comprimidos a ciegas de 1 mg, 3 mg o 5 mg y se ajustó localmente a una Razón Normalizada Internacional (RNI) de 2,0 a 3,0 con mediciones de RNI al menos mensuales. El tiempo en el intervalo terapéutico se calculó mediante el método de Rosendaal (Rosendaal FR,
- 25 *et al.*, *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*, *Thromb Haemost*, 1993, 69: 236-239), excluyendo las RNI de la primera semana y después de las interrupciones del tratamiento. Se informó de estos datos de nuevo a los centros con notificaciones para un control óptimo de la RNI . Se permitió el uso concomitante de aspirina (menos de 100 mg/día) u otros agentes
- 30 antiplaquetarios. La quinidina se prohibió 2 años después de que comenzara el ensayo debido a su potencial para interaccionar con el dabigatrán.

- Se realizó un seguimiento de los pacientes a los 14 días después de la aleatorización, a los 1 y 3 meses, cada 3 meses después de eso en el primer año y, después, cada 4 meses hasta el final de estudio. Se realizó un ensayo de la función
- 35 hepática mensualmente durante el primer año de seguimiento. Después de una

evaluación preespecificada de los ensayos de la función hepática después de que se hubiera realizado un seguimiento de 6000 pacientes con dabigatrán durante 6 meses o más, el Comité de Control de Datos (DMC) recomendó que el ensayo de la función hepática se redujera hasta producirse en las visitas normales.

5 El resultado de estudio primario era ictus o embolia sistémica. El resultado de seguridad primario era hemorragia mayor. Los resultados secundarios eran ictus, embolia sistémica y muerte. Otros resultados eran infarto de miocardio, embolia pulmonar, ataques isquémicos transitorios y hospitalizaciones. El resultado de riesgo-beneficio neto primario era el compuesto de ictus, embolia sistémica, 10 embolia pulmonar, infarto de miocardio, muerte o hemorragia mayor. El ictus se definió como un inicio súbito de déficit neurológico focal que concuerda con el territorio de una arteria cerebral principal y se clasificó como isquémico, hemorrágico o no especificado. La transformación hemorrágica del ictus isquémico no se consideraba ictus hemorrágico. La hemorragia intracraneal incluía ictus y 15 hemorragia subdural o subaracnoidea. La embolia sistémica era una oclusión vascular aguda de una extremidad u órgano documentada por formación de imágenes, cirugía o autopsia. La hemorragia mayor se definió como una reducción del nivel de hemoglobina de al menos 2,0 g/l o una transfusión de la menos 2 unidades de sangre o una hemorragia sintomática en un área u órgano crítico. La 20 hemorragia potencialmente mortal era un subconjunto de hemorragia mayor que incluía hemorragia mortal, hemorragia intracraneal sintomática, hemorragia con disminución de la hemoglobina de más de 5,0 g/l o que requiera transfusión de más de 4 unidades de sangre, o que requiera agentes inotrópicos o que requiera cirugía. Todas las demás hemorragias se consideraban menores.

25 Todos los acontecimientos de resultados primarios y secundarios se adjudicaban a ciegas y por duplicado. Un equipo internacional de jueces revisó los documentos en las lenguas locales después de enmascararse; o los documentos se tradujeron por un grupo independiente y se enmascararon de forma central. Todos los ataques isquémicos transitorios se revisaron para asegurarse de que no se 30 habían pasado por alto ictus. Para detectar posibles acontecimientos no informados, se administraron de forma regular cuestionarios de síntomas a los pacientes y los acontecimientos adversos y los informes de hospitalización se examinaron cuidadosamente para resultados primarios o secundarios no informados.

35

Análisis estadístico

El análisis primario estaba diseñado para ensayar si cualquier dosis de dabigatrán no era inferior a la warfarina usando un modelado de riesgo proporcional de Cox. Para satisfacer la hipótesis de no inferioridad, el límite superior del intervalo de confianza de 97,5% unilateral del riesgo relativo (dabigatrán:warfarina) tenía que estar por debajo de 1,46. Este margen de no inferioridad procedía de un metaanálisis de ensayos de antagonistas de vitamina K frente a control en la fibrilación auricular usando el límite inferior de ese intervalo de confianza de 95% del riesgo relativo (warfarina: control). El margen de 1,46 garantizaría que se conservaría 50% del beneficio de los antagonistas de vitamina K sobre el control para la reducción del ictus o de la embolia sistémica. Para representar el ensayo de ambas dosis de dabigatrán frente a warfarina, se planeó ensayar si el máximo de los dos valores p era inferior a 0,025, unilateral, en cuyo caso se rechazarían ambas hipótesis. Si el máximo de los dos valores p fuera superior a 0,025, el mínimo de los dos valores p debe ser inferior a 0,0125, unilateral, para reivindicar significación estadística. Todos los análisis se basaban en intención de tratar. Se planeó inscribir a 15.000 pacientes que se estimó proporcionarían 84% de potencia para evaluar la no inferioridad de cada dosis de dabigatrán. Se realizaron dos cambios de protocolo por el Comité de Operaciones durante la inscripción de pacientes sin conocimiento de efectos de tratamiento emergentes. Estos fueron el refuerzo de la inscripción equilibrada de pacientes sin tratamiento previo con warfarina (menos de 61 días de exposición a warfarina en la vida) y pacientes con experiencia con warfarina; y un aumento en el tamaño del estudio hasta 18.000 pacientes para aumentar la potencia estadística para comparar cada dosis de dabigatrán frente a la warfarina. Un DMC independiente revisó los datos del estudio a ciegas y realizó 2 análisis provisionales preespecificados de la eficacia con un plan para recomendar la finalización del estudio si el beneficio del dabigatrán superaba 3 desviaciones típicas y persistía en la repetición del análisis 3 meses después.

Características de Pacientes y Seguimiento

Se inscribieron 18.113 pacientes entre el 22 de diciembre de 2005 y el 15 de diciembre de 2007. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados a nivel basal (Tabla 4). La edad media era de 71 años y 64% eran hombres. La mitad de los pacientes tenían experiencia con warfarina. La puntuación CHADS2 media (una medida del riesgo de ictus) era de 2,1.

Las visitas de seguimiento finales se produjeron entre el 15 de diciembre de 2008 y el 15 de marzo de 2009. El seguimiento medio era de 2,0 años y fue completo en 99,9%, perdiéndose el seguimiento de 20 pacientes. Los índices de interrupción para dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina eran de 14%, 15% y 10% en un año y 23%, 25% y 19% en 2,5 años, respectivamente. Dentro del ensayo se produjo un uso continuo de aspirina en 23,5%, 21,6% y 23,1% de pacientes en dabigatrán 110 mg, dabigatrán 150 mg y warfarina, respectivamente. El tiempo medio en el intervalo terapéutico para pacientes en warfarina era de 64%.

Tabla 4: Características basales

	Dabigatrán 110 mg b.i.d.	Dabigatrán 150 mg b.i.d.	Warfarina
Número aleatorizado	6015	6076	6022
Edad media (años) (DT)	71,4 (8,6)	71,5 (8,8)	71,6 (8,6)
Peso medio (kg) (DT)	82,9 (19,9)	82,46 (19,4)	82,70 (19,7)
PA sistólica media (mmHg) (DT)	130,8 (17,5)	131,0 (17,6)	131,2 (17,4)
PA diastólica media (mmHg) (DT)	77,0 (10,6)	77,0 (10,6)	77,1 (10,4)
Hombres (%)	3865 (64,3)	3840 (63,2)	3809 (63,3)
Tipo de FA			
Persistente (%)	1950 (32,4)	1909 (31,4)	1930 (32,0)
Paroxística (%)	1929 (32,1)	1978 (32,6)	2036 (33,8)
Permanente (%)	2132 (35,4)	2188 (36,0)	2055 (34,1)
Puntuación CHADS ₂ ** (media) (DT)	2,1 (1,1)	2,2 (1,2)	2,1 (1,1)
0 - 1 (%)	1958 (32,6)	1958 (32,2)	1862 (30,9)
2 (%)	2088 (34,7)	2137 (35,2)	2230 (37,0)
3 - 6 (%)	1968 (32,7)	1981 (32,6)	1933 (32,1)
Ictus o ataque isquémico transitorio anterior (%)	1195 (19,9)	1233 (20,3)	1195 (19,8)
Infarto de miocardio anterior (%)	1008 (16,8)	1029 (16,9)	968 (16,1)
Insuficiencia cardiaca (%)	1937 (32,2)	1934 (31,8)	1922 (31,9)
Diabetes mellitus (%)	1409 (23,4)	1402 (23,1)	1410 (23,4)
Hipertensión (%)	4738 (78,8)	4795 (78,9)	4750 (78,9)

Medicaciones basales			
Aspirina	2404 (40,0)	2352 (38,7)	2442 (40,6)
ARB o ACE I	3987 (66,3)	4053 (66,7)	3939 (65,5)
Beta-bloqueante	3784 (62,9)	3872 (63,7)	3719 (61,8)
Amiodarona	624 (10,4)	665 (10,9)	644 (10,7)
Estatina	2698 (44, 9)	2667 (43,9)	2673 (44,4)
Inhibidor de la bomba de protones	812 (13,5)	847 (13,9)	832 (13,8)
Antagonistas de receptores de H ₂	225 (3,7)	241 (4,0)	256 (4,3)
Sin experiencia con warfarina*	3011 (50,1)	3049 (50,2)	2929 (48,6)
*Por definición del estudio de <2 meses de uso de antagonista de vitamina K en la vida. **Puntuación CHADS2 = una puntuación de estratificación del riesgo de ictus común que da un punto a cada uno de insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥75, diabetes mellitus y 2 puntos para ictus o AIT anterior (16) Abreviaturas: FA= fibrilación auricular, ARB= bloqueante de receptor de angiotensina, ACE-I= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, estatina= inhibidores de la HMG-CoA reductasa			

Resultado Primario

Se produjo ictus o embolia sistémica en 182 pacientes en dabigatrán 110 mg (1,55% por año), 133 pacientes en dabigatrán 150 mg (1,11% por año) y en 198

5 pacientes en warfarina (1,70% por año) (Tabla 5 y Figura 2). Ambas dosis de dabigatrán no eran inferiores a la warfarina ($p < 0,001$). El dabigatrán 150 mg también era superior a la warfarina (riesgo relativo [RR] 0,66, intervalo de confianza 95% [IC] de 0,53 a 0,82; $p < 0,001$), pero el dabigatrán 110 mg no lo era (RR 0,91, IC 95% de 0,75 a 1,12; $p = 0,37$). Los índices de ictus hemorrágico eran de 0,38% por

10 año en warfarina en comparación con 0,12% por año en dabigatrán 110 mg (RR 0,31, IC 95% de 0,17 a 0,56; $p < 0,001$) y de 0,10% por año en dabigatrán 150 mg (RR 0,26, IC 95% de 0,14 a 0,49; $p < 0,001$).

Tabla 5: Resultados de Eficacia

Acontecimiento	Dabigatrán 110 mg N = 6015		Dabigatrán 150 mg N = 6076		Warfarina N = 6022		Dabigatrán 110 mg frente a warfarina			Dabigatrán 150 mg frente a warfarina			Dabigatrán 150 mg frente a 110 mg		
	N	Índice	N	Índice	N	Índice	RR	IC	P	RR	IC	P	RR	IC	P
Ictus o embolia sistémica	182	1,55	133	1,11	198	1,70	0,91	0,75-1,12	<0,001 (NI) 0,37 (sup)	0,66	0,53-0,82	<0,001 (NI) <0,01 (sup)	0,72	0,58-0,90	0,004
Ictus	171	1,45	121	1,01	184	1,58	0,92	0,75-1,14	0,44 (sup)	0,64	0,51-0,81	<0,01 (sup)	0,70	0,55-0,88	0,002
Hemorrágico	14	0,12	12	0,10	45	0,38	0,31	0,17-0,56	<0,01 (sup)	0,26	0,14-0,49	<0,01 (sup)	0,85	0,39-1,83	0,67
Isquémico o no especificado	159	1,35	110	0,92	141	1,21	1,12	0,9-1,41	0,32 (sup)	0,76	0,9-0,98	0,034 (sup)	0,68	0,53-0,87	0,002
Escala de Rankin modificada de ictus no incapacitante 0-2	60	0,51	43	0,36	68	0,58	0,87	0,62-1,24	0,45 (sup)	0,62	0,42-0,91	0,01 (sup)	0,71	0,48-1,05	0,08
Escala de Rankin modificada de ictus incapacitante o mortal 3-6	112	0,95	80	0,67	118	1,01	0,94	0,73-1,22	0,65 (sup)	0,66	0,50-0,88	0,005 (sup)	0,70	0,53-0,94	0,02
Infarto de miocardio	86	0,73	89	0,74	63	0,54	1,35	0,98-1,87	0,069 (sup)	1,38	1,00-1,91	0,048 (sup)	1,02	0,76-1,38	0,89
Embolia pulmonar	14	0,12	18	0,15	11	0,09	1,26	0,57-2,78	0,56 (sup)	1,61	0,76-3,42	0,21 (sup)	1,27	0,63-2,56	0,50
Primera hospitalización	2311	25,1	2430	26,7	2458	27,5	0,92	0,87-0,97	0,003 (sup)	0,97	0,92-1,03	0,34 (sup)	1,06	1,00-1,12	0,04
Muerte vascular	288	2,42	273	2,27	317	2,69	0,90	0,77-1,06	0,19 (sup)	0,84	0,72-0,99	0,038 (sup)	0,94	0,79-1,11	0,44
Total muertes	445	3,74	437	3,63	487	4,13	0,90	0,79-1,03	0,12 (sup)	0,88	0,77-1,00	0,047 (sup)	0,97	0,85-1,11	0,66

NI=no inferioridad, sup=superioridad
Índice= Índice/100 años-persona
IC= Intervalo de confianza 95%

Otros resultados

Los índices de muerte por cualquier causa eran de 4,13% por año en warfarina en comparación con 3,74% por año en dabigatrán 110 mg (RR 0,90, IC 95% de 0,79 a 1,03; p=0,12) y de 3,63% por año en dabigatrán 150 mg (RR 0,88, IC 95% de 0,77 a 1,00; p=0,047). Se produjo infarto de miocardio en un índice de 0,54% por año en warfarina y más frecuentemente en dabigatrán; a 0,73% por año en 110 mg (RR 1,35, IC 95% de 0,98 a 1,87; p=0,069) y a 0,74% por año en 150 mg (RR 1,38, IC 95% de 1,00 a 1,91; p=0,048).

10 Hemorragia

Los índices de hemorragia mayor eran de 3,46% por año en warfarina en

comparación con 2,74% por año en dabigatrán 110 mg (RR 0,79, IC 95% de 0,68 a 0,92; p=0,002) y de 3,22% por año en dabigatrán 150 mg (RR 0,93, IC 95% de 0,81 a 1,07; p=0,32) (Tabla 6). Los índices de hemorragia potencialmente mortal, hemorragia intracraneal y hemorragia total eran superiores con warfarina que con cualquier dosis de dabigatrán. Con el dabigatrán 150 mg, había un índice superior de hemorragia gastrointestinal mayor que con warfarina.

Tabla 6: Hemorragia y Beneficio Neto															
	Dabigatrán 110 mg		Dabigatrán 150 mg		Warfarina		Dabigatrán 110 mg frente a warfarina			Dabigatrán 150 mg frente a warfarina			Dabigatrán 150 mg frente a 110 mg		
Acontecimiento	N	Índice	N	Índice	N	Índice	RR	IC	P	RR	IC	P	RR	IC	P
Cualquier hemorragia mayor	318	2,74	375	3,22	396	3,46	0,79	0,68-0,92	0,002	0,93	0,81-1,07	0,32	1,17	1,01-1,36	0,04
- Potencialmente mortal	143	1,21	175	1,47	210	1,80	0,67	0,54-0,83	< 0,001	0,82	0,67-1,00	0,047	1,21	0,97-1,51	0,09
- Otra mayor	196	1,67	226	1,92	208	1,80	0,93	0,77-1,14	0,50	1,07	0,89-1,29	0,48	1,14	0,95-1,39	0,17
Hemorragia menor	1566	16,22	1787	18,87	1930	21,03	0,79	0,74-0,84	< 0,001	0,91	0,86-0,97	0,005	1,16	1,08-1,24	< 0,001
Hemorragia mayor o menor	1,740	18,38	1977	21,39	2141	23,92	0,78	0,74-0,84	< 0,001	0,91	0,86-0,97	0,002	1,16	1,09-1,23	< 0,001
Hemorragia intracraneal	25	0,21	36	0,30	85	0,72	0,29	0,19-0,45	< 0,001	0,41	0,28-0,61	< 0,001	1,42	0,86-2,37	0,17
Hemorragia extracraneal	295	2,24	342	2,93	314	2,73	0,93	0,79-1,09	0,38	1,07	0,92-1,25	0,36	1,15	0,99-1,35	0,08
Hemorragia gastrointestinal mayor	133	1,13	182	1,54	120	1,03	1,10	0,86-1,41	0,43	1,50	1,19-1,89	< 0,001	1,36	1,09-1,70	0,007
Muerte por infarto de miocardio, embolia pulmonar, embolia sistémica, ictus o hemorragia mayor	842	7,37	830	7,22	900	7,99	0,92	0,84-1,01	0,097	0,90	0,82-0,99	0,04	0,98	0,89-1,08	0,66
Índice Índice/100 años-persona															
IC Intervalo de confianza 95%															

Todos los valores p son para superioridad. El ictus hemorrágico se contó tanto como ictus en la Tabla 5, como como hemorragia mayor/potencialmente mortal, y es parte de la hemorragia intracraneal en la Tabla 6.

El resultado de riesgo-beneficio neto consistía en acontecimientos vasculares mayores, hemorragia mayor y muerte. Los índices de estos criterios de

98

valoración combinados eran de 7,99% por año en warfarina en comparación con 7,37% por año en dabigatrán 110 mg (RR 0,92, IC 95% de 0,84 a 1,01; $p=0,097$) y de 7,22% por año en dabigatrán 150 mg (RR 0,90, IC 95% de 0,82 a 0,99; $p=0,04$).

Comparación de Dosis de Dabigatrán

- 5 En comparación con la dosis de 110 mg, el dabigatrán 150 mg reducía el riesgo de ictus o embolia sistémica ($p=0,004$). Esta diferencia estaba impulsada en su mayor parte por una disminución en el ictus de etiología isquémica o no especificada, mientras que los índices de ictus hemorrágico eran similares en ambos grupos. No había diferencias en la mortalidad vascular o total entre las
- 10 dosis. Por otro lado, en comparación con el dabigatrán 110 mg, el de 150 mg aumentaba el riesgo de hemorragia mayor ($p=0,04$) y también aumentaba las hemorragias gastrointestinales, menores y totales. El beneficio clínico neto era casi idéntico para las dos dosis.

Acontecimientos adversos y ensayo de la función hepática

- 15 Había un aumento en los acontecimientos adversos relacionados con dispepsia con dabigatrán (Tabla 7). Las elevaciones de aspartato o alanina aminotransferasa en suero de más de 3 veces el límite superior de la normalidad no se producían más frecuentemente con dabigatrán a cualquier dosis que con warfarina.

20

Tabla 7: Interrupción del Fármaco de Estudio, Acontecimientos Adversos y Ensayos de la Función Hepática			
	Dabigatrán 110 mg (%) N = 6015	Dabigatrán 150 mg (%) N = 6076	Warfarina (%) N = 6022
Interrupción del fármaco de estudio			
En un año	XXXX (14)	XXXX (15)	XXXX (10)
A los dos años	XXXX (23)	XXXX (25)	XXXX (19)
Razones para la interrupción:			
Decisión del paciente	XXX (7,3)	XXX (7,8)	XXX (6,2)
Acontecimiento de resultado	XXX (3,2)	XXX (2,7)	XXX (2,2)
AAG**	156 (2,6)	158 (2,6)	95 (1,6)

Trastornos gastrointestinales [†]	XXX (2,7)	XXX (2,8)	XXX (0,8)
Hemorragia gastrointestinal	XXX (1,0)	XXX (1,4)	XXX (0,9)
Acontecimiento Adverso*			
Dispepsia ^{**}	367 (6,1)	345 (5,7)	83 (1,4)
Mareo	457 (7,6)	458 (7,6)	555 (9,3)
Disnea	497 (8,3)	525 (8,7)	550 (9,2)
Edema periférico	446 (7,5)	442 (7,3)	453 (7,6)
Fatiga	370 (6,2)	367 (6,1)	353 (5,9)
Tos	319 (5,3)	310 (5,1)	345 (5,8)
Dolor torácico	288 (4,8)	355 (5,9)	342 (5,7)
Dolor de espalda	295 (4,9)	289 (4,8)	331 (5,5)
Artralgia	249 (4,2)	313 (5,2)	328 (5,5)
Nasofaringitis	314 (5,2)	309 (5,1)	327 (5,5)
Diarrea	355 (5,9)	367 (6,1)	327 (5,5)
Fibrilación auricular	303 (5,1)	313 (5,2)	326 (5,4)
Infección del tracto urinario	242 (4,0)	253 (4,2)	315 (5,3)
Infección del tracto respiratorio superior	266 (4,4)	261 (4,3)	297 (5,0)
Anomalías del Ensayo de la Función Hepática			
ALT o AST >3x LSN	121 (2,0)	111 (1,8)	126 (2,1)
ALT o AST >3x LSN con bilirrubina concurrente >2x LSN	11 (0,2)	14 (0,2)	22 (0,4)
Acontecimientos Adversos Hepatobiliares			
Trastornos hepatobiliares (AAG) [¶]	25 (0,4)	28 (0,5)	25 (0,4)
Trastornos hepatobiliares (AA) [£]	121(2,0)	123 (2,0)	132 (2,2)

† Incluyendo dolor, vómitos y diarrea.

*Incluye acontecimientos adversos descritos en >5% de la población global. Basándose en informes que se producen en el tratamiento de estudio.

**Se produjo menos frecuentemente en warfarina que en cualquier dosis de dabigatrán ($p < 0,001$).

ALT = alanina aminotransferasa, AST= aspartato aminotransferasa, AA= acontecimiento adverso, AAG= acontecimiento adverso grave, LSN= límite superior de la normalidad.

‡ Disfunción hepática clínica y/o bioquímica que requiere hospitalización.

£ Ictericia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, picor, letargia y fatiga

Subgrupos Importantes

Para la mayoría de los subgrupos preespecificados, no se observaron interacciones significativas con el efecto de tratamiento de dabigatrán (a cualquier dosis) (Figura 3). No había interacciones significativas entre el efecto de tratamiento de dabigatrán y la experiencia con warfarina previa. Aunque el dabigatrán se secreta 80% por vía renal, no había interacciones con el aclaramiento de creatinina calculado basal.

Discusión

En el ensayo RELY, se compararon dos regímenes de dosis fija a ciegas de dabigatrán (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) con warfarina de dosis ajustada en pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus. Ambas dosis de dabigatrán no eran inferiores a la warfarina con respecto al criterio de valoración de eficacia primario de ictus o embolia sistémica. Además, la dosis mayor era superior con respecto al ictus o a la embolia sistémica y la dosis inferior era superior con respecto a la hemorragia mayor. Además, la mayor dosis de dabigatrán estaba asociada con menores muertes totales y muertes por causa vascular que la warfarina.

Los estudios previos que buscaban identificar una alternativa segura y eficaz a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular han experimentado todas limitaciones específicas. La combinación de clopidogrel y aspirina era más eficaz que la aspirina solamente, The ACTIVE Investigators, *Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation*, N Engl J Med. 2009, 360, pero menos eficaz que la warfarina, ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial*

Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial, Lancet, 2005, 367: 1903-1912. El idraparinux subcutáneo era más eficaz que la warfarina pero con un riesgo sustancialmente mayor de hemorragia, Amadeus Investigators, et al., *Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial*, Lancet, 26 de enero de 2008, 371(9609): 315-321. El ximelagatrán, inhibidor directo de la trombina anterior, parecía tener una eficacia y seguridad similar a la warfarina, pero se descubrió que era hepatotóxico, Deiner HC, *Executive Steering Committee Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Pooled Analysis from the SPORTIF III and V Studies*, Cerebrovasc Dis, 2006, 21: 279-293. Por el contrario, en la medición seriada de ensayos de la función hepática no había pruebas de hepatotoxicidad con el dabigatrán.

La complicación más devastadora de la terapia con warfarina es la hemorragia intracraneal, especialmente el ictus hemorrágico. En comparación con la aspirina, la warfarina duplica el riesgo de hemorragia intracraneal, Hart, RG, anteriormente. Por lo tanto, una ventaja importante de ambas dosis de dabigatrán es que reducían esta complicación en comparación con la warfarina más de dos tercios sin comprometer la eficacia contra el ictus isquémico. El índice de hemorragia mayor en warfarina era superior en este estudio que en algunos ensayos previos (Deiner HC, anteriormente; The ACTIVE Investigators, anteriormente; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, anteriormente). Esto se explica parcialmente mediante una definición más global de hemorragia mayor en este estudio. Había un aumento en la hemorragia gastrointestinal con la mayor dosis de dabigatrán a pesar de los menores índices globales de hemorragia en otros sitios. Para aumentar la absorción del dabigatrán es necesario un bajo pH. Por lo tanto, las cápsulas de dabigatrán contienen microgránulos recubiertos con dabigatrán con un núcleo de ácido tartárico. Esta acidez puede explicar la incidencia aumentada de síntomas dispépticos con ambas dosis de dabigatrán y el riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal con la dosis de 150 mg.

El beneficio del dabigatrán puede explicarse en parte por la dosificación dos veces al día de dabigatrán que, con una semivida de eliminación de 12 a 17 horas, reduce la variabilidad en el efecto anticoagulante, especialmente en comparación con la warfarina, que es difícil de controlar. La warfarina inhibe ampliamente la

coagulación (inhibiendo los Factores II, VII, IX, X, Proteínas C y S). Inhibiendo selectivamente sólo la trombina, el dabigatrán puede conseguir una eficacia antitrombótica conservando al mismo tiempo algunos otros mecanismos hemostáticos en el sistema de coagulación para mitigar una hemorragia potencial.

5 Las limitaciones del estudio son su uso de warfarina al descubierto, que podría introducir un sesgo potencial a la hora de informar o adjudicar acontecimientos; y su duración relativamente corta del seguimiento. La decisión de no enmascarar la warfarina de dosis ajustada se basaba en el objetivo de tener la dosificación de warfarina más realista y en la expectativa de que el
10 desenmascaramiento de la warfarina se produciría con frecuencia en el momento de los acontecimientos. El control de la anticoagulación con warfarina era comparable al de ensayos clínicos globales descritos anteriormente (con un tiempo en intervalo terapéutico de 64%), aun cuando la mitad de los pacientes no presentaban tratamiento previo con warfarina, un grupo que tendría menos
15 probablemente un buen control (Rosendaal FR, *et al.*, anteriormente; The ACTIVE Investigators, anteriormente).

El resultado neto en términos de beneficio y riesgo global era comparable entre las dos dosis de dabigatrán. Sin embargo, esta similitud global se debe al hecho de que el menor riesgo isquémico con dabigatrán 150 mg se equilibra por el
20 menor riesgo hemorrágico con dabigatrán 110 mg. Estos hallazgos sugieren que la dosis de dabigatrán podría adaptarse potencialmente a las características de riesgo de pacientes específicas, aunque este concepto no se ensayó específicamente en el ensayo. Los resultados de las investigaciones clínicas sugieren que el uso de 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, posiblemente en forma de sus sales de adición
25 de ácidos farmacéuticamente aceptables, se prefiere particularmente en pacientes que no tienen factores de riesgo adicionales para hemorragias mayores, como se han descrito y definido anteriormente en la presente memoria.

En conclusión, se compararon dos dosis de dabigatrán con warfarina en pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus. El dabigatrán 110 mg estaba
30 asociado con índices similares de ictus y embolia sistémica y menores índices de hemorragia mayor que la warfarina. El dabigatrán 150 mg estaba asociado con menores índices de ictus y embolia sistémica e índices similares de hemorragia mayor.

Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones Especiales

35 Existen varias contraindicaciones para el tratamiento con dabigatrán:

hipersensibilidad conocida a dabigatrán o etexilato de dabigatrán o a uno de los excipientes del producto; pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatina de <30 ml/min); manifestaciones hemorrágicas, hemorragia activa, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteraciones espontáneas o farmacológicas de la hemostasia; lesiones orgánicas en riesgo de hemorragia clínicamente significativa, incluyendo ictus hemorrágico en los últimos 6 meses; pacientes con un catéter espinal o epidural permanente y durante la primera hora después de la retirada; y tratamiento concomitante con quinidina, verapamilo, etc. o, como alternativa, inhibidores de P-gp concomitantes.

Alteración hepática: Los pacientes con alteración hepática moderada y grave (clasificación de Child-Pugh B y C) o enfermedad hepática que se espere que tenga algún impacto sobre la supervivencia incluyendo, pero sin limitación, la elevación persistente de enzimas hepáticas >2 Límite Superior de la Normalidad (LSN), o hepatitis A, B o C, o que se espere que tenga algún impacto sobre la supervivencia, se excluyeron en los ensayos clínicos. Por lo tanto, el uso de etexilato de dabigatrán generalmente no se recomienda en esta población.

Riesgo hemorrágico: Debido al modo de acción farmacológico, el uso de etexilato de dabigatrán puede conducir principalmente a un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. Además, factores tales como la función renal o una comedicación con inhibidores de P-gp fuertes se sabe que aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán en diferentes grados. Como se ha demostrado en diferentes entornos clínicos, un aumento en los niveles plasmáticos de dabigatrán no conduce automáticamente a un riesgo hemorrágico aumentado. En esos casos, en los que se sabe que dichos factores aumentan el riesgo de hemorragia y pesan más que el beneficio clínico, se proporcionan recomendaciones de posología según sea apropiado. Si diferentes factores multivariable pueden conducir a un riesgo hemorrágico desconocido se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes para signos de complicaciones hemorrágicas.

La presente invención se dirige preferiblemente al tratamiento de pacientes que no se caracterizan por un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. En estos pacientes, la posología y dosificación recomendadas para la prevención del ictus es de 150 mg b.i.d.

Una observación minuciosa (buscando signos de hemorragia o anemia) es necesaria generalmente en las situaciones siguientes que pueden aumentar el riesgo hemorrágico: (a) biopsia reciente, traumatismo mayor o poco después de

cirugía cerebral, espinal u oftalmológica; (b) tratamientos que es probable que aumenten el riesgo hemorrágico, como la asociación de etexilato de dabigatrán con tratamientos que actúen sobre la hemostasia o la coagulación pueden aumentar el riesgo hemorrágico; y (c) endocarditis bacteriana, trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal angiodisplásica y ulcerativa activa e ictus hemorrágico (6 meses).

Además, puede darse un aumento del riesgo de hemorragia por interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas específicas con algunas medicaciones concomitantes, y generalmente los siguientes tratamientos no deberían administrarse de forma concomitante con etexilato de dabigatrán: heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, dextrano, sulfpirazona, rivaroxabán, prasugrel, y antagonistas de vitamina K. Debería señalarse que la heparina no fraccionada puede administrarse a dosis necesarias para mantener un catéter arterial o venoso central patente. La aplicación oral de los inhibidores de P-gp fuertes verapamilo, quinidina o amiodarona concomitantemente con etexilato de dabigatrán se sabe que eleva las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, lo que también puede dar como resultado un riesgo hemorrágico aumentado.

20 **Formulaciones**

El etexilato de dabigatrán se formula preferiblemente como la sal metanosulfonato (documento WO 03/074056). Los ejemplos siguientes son para ilustrar formas de dosificación de acuerdo con la presente invención y métodos para la producción de las mismas que se han aplicado en los ensayos clínicos a los que se hace referencia en esta solicitud de patente.

El proceso para la fabricación de las composiciones farmacéuticas usado en los ensayos clínicos mencionadas se caracteriza por una serie de etapas parciales. En primer lugar, se produce el núcleo 1 a partir de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Dentro del alcance de la presente invención, se usa ácido tartárico para preparar el núcleo 1. El material de núcleo 1 obtenido de este modo se convierte después en los denominados núcleos ácido tartárico aislados 3 por pulverización sobre una suspensión aislante 2. Una suspensión de dabigatrán 4 preparada posteriormente se pulveriza sobre estos núcleos recubiertos 3 en una o más etapas de proceso por medio de un proceso de recubrimiento. Por último, los microgránulos de sustancia activa 5 obtenidos de este modo se envasan en

cápsulas adecuadas.

Determinación de los tamaños de partícula de ácido tartárico por tamizado por chorro de aire

Dispositivo de medición y ajustes

- 5 Dispositivo de medición: Tamiz de chorro de aire, por ejemplo, un Alpine A 200 LS

Tamices: Según sea necesario

Peso puesto: 10 g/tamiz

- 10 Duración: 1 min/tamiz, después 1 min cada hasta la pérdida de peso máxima de 0,1 g

Preparación de muestra/suministro del producto:

Se transfiere la sustancia a un mortero y cualquier grumo presente se destruye por trituración intensiva. El tamiz con sello de goma y tapa se pone en una balanza, se ajusta a cero y se pesan sobre el tamiz 10,0 g de la sustancia triturada.

- 15 El tamiz junto con su contenido, el sello de goma y la tapa se ponen en el dispositivo. El temporizador se ajusta a 1 minuto y el material se trata mediante tamizado por chorro de aire por esta vez. Después, el residuo se pesa y se documenta. Este proceso se repite hasta que la disminución en el peso del residuo después del tamizado por chorro de aire es $< 0,1$ g.

20 **Ejemplo 1: Preparación de los microgránulos iniciadores**

- Se calientan 480 kg de agua a 50°C y se añaden con agitación 120 kg de acacia (goma arábiga) a un recipiente de mezcla convencional que tiene un extremo cóncavo y un agitador. Se continúa la agitación a temperatura constante hasta obtener una solución transparente. Una vez que hay una solución transparente (habitualmente después de 1 a 2 horas), se añaden con agitación 600 kg de ácido tartárico. El ácido tartárico se añade a temperatura constante mientras se continúa con la agitación. Después de que la adición haya terminado, se agita la mezcla durante aproximadamente otras 5 a 6 horas.

- 30 Se añaden 1000 kg de ácido tartárico a una cubeta horizontal no perforada de rotación lenta (3 revoluciones por minuto) con una unidad de pulverización y aplicación de polvo (por ejemplo, Driamat 2000/2.5). Antes de comenzar la pulverización, se toma una muestra del ácido para su análisis por tamizado. El ácido en cuestión son partículas de ácido tartárico con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,4-0,6 mm. La solución de goma ácida obtenida mediante el método anterior se pulveriza sobre las partículas de ácido tartárico proporcionadas de este
- 35

modo. Durante la pulverización, se ajusta la cantidad de aire suministrado a 1000 m³/h y a 35°C-75°C. La presión diferencial es de 2 mbar y la velocidad de rotación de la cubeta es de 9 revoluciones por minuto. Las boquillas deberían disponerse a una distancia de 350 – 450 mm de la carga.

- 5 La solución de goma ácida se pulveriza en alternancia con las etapas siguientes. Después de que aproximadamente 4,8 kg de la solución de goma ácida se hayan pulverizado sobre las partículas de ácido tartárico de tamaño de partícula de 0,4-0,6 mm y de que la solución se haya distribuido, aproximadamente 3,2 kg de ácido tartárico en polvo se rocían sobre las partículas de ácido tartárico húmedas.
- 10 El ácido tartárico en polvo en cuestión consiste en partículas finas de ácido tartárico con un tamaño de partícula < 50 micrómetros. En total, son necesarios 800 kg de ácido tartárico en polvo. Después de que el ácido tartárico en polvo se haya rociado y distribuido, el material de pulverización se seca hasta que se alcanza una temperatura de producto de aproximadamente 40°C. Esta etapa viene seguida a su
- 15 vez de la pulverización de la solución de goma ácida.

- Estos ciclos se repiten hasta que se acaba la solución de goma ácida. Una vez que el proceso ha terminado, los microgránulos ácidos se secan en la cubeta a 3 rpm durante 240 minutos. Para evitar el apelmazamiento después de que haya finalizado el secado, se procesa un programa intermitente a 3 rpm durante 3
- 20 minutos cada hora. En el presente caso, esto significa que la cubeta gira a 3 rpm durante 3 minutos a intervalos de una hora y después se deja reposar. Los microgránulos ácidos se transfieren después a una secadora. Después se secan a 60°C durante un periodo de 48 horas. Por último, la distribución de tamaño de partícula se determina mediante análisis por tamizado. El tamaño de partícula con
- 25 un diámetro de 0,6-0,8 mm corresponde al producto. Esta fracción debe constituir >85%.

Ejemplo 2: Aislamiento de los microgránulos iniciadores

- Para preparar la suspensión aislante, se ponen 666,1 kg de etanol en el recipiente de mezcla y se añade la hidroxipropilmetilcelulosa (33,1 kg) con agitación
- 30 a aproximadamente 600 rpm y se disuelve. Después, en las mismas condiciones, se añaden 0,6 kg de dimeticona. Poco antes del uso, se añade talco (33,1 kg), de nuevo con agitación, y se suspende.

- Los 1200 kg de microgránulos ácidos se vierten en el aparato de recubrimiento (por ejemplo, un GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200) y se pulverizan en
- 35 el mismo en la cubeta giratoria con la suspensión aislante descrita anteriormente,

en un proceso de pulverización continuo que dura varias horas, a una velocidad de pulverización de 32 kg/h para la mezcla de 1200 kg o 21 kg/h para la mezcla de 600 kg. Los microgránulos también se secan de forma continua con suministro de aire a una temperatura de hasta 70°C.

- 5 Después de que se haya vaciado el GS-Coater, los microgránulos iniciadores aislados se fraccionan por tamizado. La fracción de producto con un diámetro $\leq 1,0$ mm se almacena y se usa posteriormente.

Ejemplo 3: Preparación de la Suspensión de Etxilato de Dabigatrán

- 10 Se añaden 26,5 kg de hidroxipropilcelulosa a 720 kg de isopropanol en un recipiente de mezcla de 1200 litros equipado con un agitador propulsor y la mezcla se agita hasta que se disuelve totalmente (aproximadamente 12 a 60 horas; aproximadamente 500 rpm). Una vez que la solución es transparente, se añaden 132,3 kg de metanosulfonato de etxilato de dabigatrán (polimorfo I) con agitación (400 rpm) y la mezcla se agita durante aproximadamente otros 20 a 30 minutos.
- 15 Después, se añaden 21,15 kg de talco a una velocidad de agitación constante y se continúa con la agitación a la misma velocidad durante aproximadamente otros 10 a 15 minutos. Las etapas descritas anteriormente se llevan a cabo preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno.

- 20 Cualquier agregado formado se rompe por homogeneización usando un agitador UltraTurrax durante aproximadamente 60 a 200 minutos. La temperatura de la suspensión no debería superar los 30°C durante todo el proceso completo de fabricación.

La suspensión se agita hasta que esté lista para un procesamiento adicional para asegurar que no se produce sedimentación (a aproximadamente 400 rpm).

- 25 Si la suspensión se almacena por debajo de 30°C, debería procesarse adicionalmente en, como mucho, 48 h. Por ejemplo, si la suspensión se fabrica y se almacena a 22°C, puede procesarse adicionalmente en 60 h. Si la suspensión se almacena, por ejemplo, a 35°C, debería procesarse adicionalmente en, como mucho, 24 h.

- 30 **Ejemplo 4: Preparación de los Microgránulos de Sustancia Activa de Etxilato de Dabigatrán**

- 35 Se usa una cubeta horizontal con un recipiente no perforado (GS Coater Mod. 600). Al contrario que el método de lecho fluido, la suspensión se pulveriza sobre el lecho fluido de microgránulos en la cubeta giratoria, por el método de "pulverización superior". Se pulveriza a través de boquillas de 1,4 mm de diámetro.

El aire seco se pasa al lecho de microgránulos a través de las denominadas paletas de inmersión y se transporta fuera a través de una abertura en la pared posterior del recubridor.

La cubeta horizontal se carga con 320 kg de los microgránulos de ácido tartárico obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 2 y el lecho de microgránulos se calienta. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de producto de 43°C, comienza la pulverización. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, primero durante 2 horas a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, después a 24 kg/h y a una presión de pulverización de 0,8 bar. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como mucho de 75°C. La cantidad de aire suministrado es de aproximadamente 1900 m³/h.

Después, los microgránulos se secan en la cubeta horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de entrada de aire de al menos 30°C, como mucho de 50°C y una cantidad de flujo de entrada de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1 a 2 horas.

Después, 325 kg de los microgránulos obtenidos de este modo se cargan, una vez más, en una cubeta horizontal y se calientan a 43°C. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, primero durante 2 horas a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, después a 24 kg/h y a una presión de pulverización de 0,8 bar. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como mucho de 75°C. La cantidad de aire suministrado es de aproximadamente 1900 m³/h.

Después, los microgránulos se secan en la cubeta horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de entrada de aire de al menos 30°C, como mucho de 50°C y una cantidad de flujo de entrada de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1 a 2 horas.

Los microgránulos secos se pasan después a través de un tamiz vibratorio con un tamaño de malla de 1,6 mm y se almacenan en recipientes con desecantes hasta que se sean necesarios para un procesamiento adicional.

109

Componente	[mg] por cápsula
Metanosulfonato de etexilato de dabigatrán	172,95 ⁽¹⁾
Acacia (goma arábiga)	8,86
Ácido tartárico	177,14
Hidroximetilpropilcelulosa 2910	4,46
Dimetilpolisiloxano 350	0,08
Talco	34,41
Hidroxipropilcelulosa	34,59
HPMC-cápsula	90 ⁽³⁾
Total	522,4
⁽¹⁾ igual a 150 mg de etexilato de dabigatrán libre	
⁽³⁾ Peso de la cápsula aprox. 90 mg	

Se resumen una vez más a continuación realizaciones particularmente preferidas de la invención, aunque ya se han mencionado anteriormente en la presente memoria. La invención se refiere a un método para prevenir el ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el método administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se prefiere particularmente que el método comprenda la administración de 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán en forma de la composición farmacéutica descrita anteriormente en la presente memoria a modo de ejemplo.

La invención se refiere además al uso de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención del ictus en pacientes que padecen fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, en el que el uso comprende la administración b.i.d de 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se prefiere particularmente el uso que comprende la administración de 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán en forma de la composición farmacéutica descrita anteriormente en la presente memoria a modo de ejemplo.

- La invención se refiere también a un medicamento para la prevención del ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el medicamento 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una
- 5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se prefiere particularmente que el medicamento esté adaptado para administración b.i.d.. Se prefiere particularmente que el medicamento comprenda la administración de 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán en forma de la composición farmacéutica descrita anteriormente en la presente memoria a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevenir el ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el método administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Uso de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención del ictus en pacientes que padecen fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, en el que el uso comprende la administración b.i.d. de 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un medicamento para la prevención del ictus en un paciente que padece fibrilación auricular en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el medicamento 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 3 adaptado para administración b.i.d..
5. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite y reducir el riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor, ictus hemorrágico, ictus intracraneal, o la mortalidad en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en 10 días.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en 42 días.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en 90 días.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente presenta mayor riesgo de hemorragia que la población general.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente tiene al menos un factor de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores.
12. Un medicamento para el tratamiento de la trombosis en un paciente que lo necesite y la reducción del riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor, ictus hemorrágico, ictus intracraneal, o la mortalidad de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 11.
13. Un método para prevenir el ictus en un paciente que tiene al menos un factor de riesgo de ictus, trombosis o embolia y reducir el riesgo de un acontecimiento hemorrágico mayor o la mortalidad en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el factor de riesgo de ictus, trombosis o embolia se selecciona del grupo que consiste en:
 - (a) tener una edad de al menos 75 años;
 - (b) tener una historia de ictus;
 - (c) tener una historia de ataque isquémico transitorio;
 - (d) tener una historia de acontecimiento tromboembólico;
 - (e) tener una disfunción ventricular izquierda;
 - (f) tener una edad de al menos 65 años y tener alta presión arterial;

- (g) tener una edad de al menos 65 años y tener diabetes;
- (h) tener una edad de al menos 65 años y tener una arteriopatía coronaria; y
- (i) tener una edad de al menos 65 años y tener una arteriopatía periférica;

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el paciente tiene fibrilación auricular.

17. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, que comprende además controlar al paciente para acontecimientos hemorrágicos adversos.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende:

- (a) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 150 mg b.i.d.;
- (b) controlar al paciente para acontecimientos hemorrágicos adversos; y
- (c) administrar al paciente etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 110 mg b.i.d. si el control determina un acontecimiento adverso hemorrágico.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en el que el control se produce durante un periodo de al menos 3 meses.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en el que el control se produce durante un periodo de al menos 6 meses.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en el que el control se produce durante un periodo de al menos 1 año.

22. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente no es adecuado para la terapia con warfarina

convencional.

23. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la terapia con warfarina convencional está contraindicada.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el paciente tiene un aclaramiento de creatina de más de 30 ml/min.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además interrumpir la administración de dabigatrán si el paciente tiene un aclaramiento de creatina de 30 ml/min o menos.

26. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante al menos 3 meses.

27. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante al menos 6 meses.

28. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante al menos 9 meses.

29. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante al menos 12 meses.

30. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 16, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante al menos 48 meses.

31. Un método para disminuir el riesgo de un acontecimiento adverso en un

paciente que tiene una afección que se está tratando con warfarina, comprendiendo el método:

- (a) interrumpir la administración de warfarina al paciente; y
- (b) administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéutica aceptable del mismo.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en el que la afección es PIFA.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el acontecimiento adverso es hemorragia.

34. Un método para prevenir el ictus en un paciente con fibrilación auricular, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente y modificar la administración según sea necesario para mantener los niveles plasmáticos de dabigatrán en el paciente entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 180 ng/ml, en el que el paciente presenta un riesgo reducido de acontecimiento hemorrágico mayor en comparación con la terapia con warfarina convencional.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 43 ng/ml y aproximadamente 143 ng/ml.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 120 ng/ml.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 60 ng/ml y

aproximadamente 100 ng/ml.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.

40. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 34 a 39, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán se determinan usando el método de dabigatrán liofilizado normalizado.

41. Un método para prevenir o tratar la trombosis y prevenir un acontecimiento hemorrágico mayor, ictus hemorrágico, ictus intracraneal, o la mortalidad en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente y modificar la administración según sea necesario para mantener los niveles plasmáticos de dabigatrán en el paciente entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 180 ng/ml, en el que el paciente presenta un riesgo reducido de un acontecimiento hemorrágico mayor en comparación con la terapia con warfarina convencional, y en el que el paciente no se ha sometido a cirugía en los últimos 10 días.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 43 ng/ml y aproximadamente 143 ng/ml.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 120 ng/ml.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 70 ng/ml.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en el que los niveles plasmáticos de dabigatrán están entre aproximadamente 60 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el acontecimiento hemorrágico mayor es un acontecimiento hemorrágico potencialmente mortal.

47. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 41 a 46, en el que los niveles plasmáticos de etexilato de dabigatrán se determinan usando el método de dabigatrán liofilizado normalizado.

48. Uso de etexilato de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar la fibrilación auricular, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 3 meses y más.

50. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 6 meses y más.

51. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 9 meses.

52. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 12 meses.

53. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 24 meses.

54. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, se administra durante 48 meses.

55. El uso de acuerdo con la reivindicación 48, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante 10 años.

56. Una unidad de dosis que comprende 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la fibrilación auricular.

57. Un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular con una bioequivalencia dentro de 80% a 125% con respecto a una unidad de dosis de acuerdo con la reivindicación 48 en un régimen de tratamiento b.i.d..

58. Un kit que comprende:

- (a) un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular que comprende unidades de dosis sólidas de 150 mg de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (b) instrucciones para usar una dosis sólida dos veces al día.

59. Un medicamento para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular en riesgo de ictus, que comprende dosis fijas de dabigatrán que son equivalentes a 150 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d., en el que los acontecimientos de ictus o embolia sistémica como resultado primario no son inferiores a un tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años, el ictus o embolia sistémica no es inferior a la terapia con warfarina convencional.

60. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el resultado primario es de 1,70% por año en warfarina frente a 1,11% por año en dabigatrán (riesgo relativo 0,66, intervalo de confianza 95% de 0,53 a 0,82; p [superioridad]<0,001.

61. Un medicamento para el ictus en pacientes con fibrilación auricular en riesgo

de ictus, que comprende dosis fijas de dabigatrán que son equivalentes a 150 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d., con índices reducidos de hemorragia mayor como resultado primario en comparación con un tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años.

62. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 61, con índices de hemorragia mayor de 3,46% por año en warfarina frente a 3,22% por año en etexilato de dabigatrán 150 mg ($p = 0,32$).

63. Un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular en riesgo de ictus, que comprende una dosis fija de dabigatrán que es equivalente a 150 mg de etexilato de dabigatrán b.i.d., con una mortalidad reducida como resultado primario en comparación con un tratamiento con warfarina ajustado al descubierto dentro de un seguimiento medio de 2,0 años.

64. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 63, con índices de mortalidad de 4,13% por año en warfarina frente a 3,63% por año en dabigatrán 150 mg ($p < 0,047$).

65. Un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 59 a 64, que comprende un profármaco de dabigatrán que es bioequivalente dentro del intervalo de 80% a 125% con respecto al etexilato de dabigatrán 150 mg b.i.d.

66. Un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 59 a 64, que comprende un profármaco de dabigatrán que es bioequivalente dentro del intervalo de 80% a 125% con una cantidad de metanosulfonato de etexilato de dabigatrán correspondiente a 150 mg de etexilato de dabigatrán aplicados en un régimen de tratamiento b.i.d..

67. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 5, 13, 22, 23, 34 ó 41, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un agente antiplaquetario.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el que el agente

antiplaquetario es aspirina y se administra a menos de o igual a 100 mg por día.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el que agente antiplaquetario es aspirina, dipiridamol, clopidogrel, abciximab, eptifibatida, tirofiban, epoprostenol, estreptoquinasa o un activador de plasminógeno.

70. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 5, 13, 22, 23, 34 ó 41, en el que el etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un agente antiarrítmico.

71. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en el que el agente antiarrítmico es un bloqueante de los canales de potasio, bloqueante de los canales de sodio, beta bloqueante o bloqueante de los canales de calcio.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en el que el agente antiarrítmico es quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, flecainida, encainida, propafenona, moracizina, propranolol, esmolol, metoprolol, timolol, atenolol, miodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, erapamilo, diltiazem, amiodarona, bretilio, verapamilo, diltiazem, adenosina o digoxina.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en el que el agente antiarrítmico es quinidina.

74. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

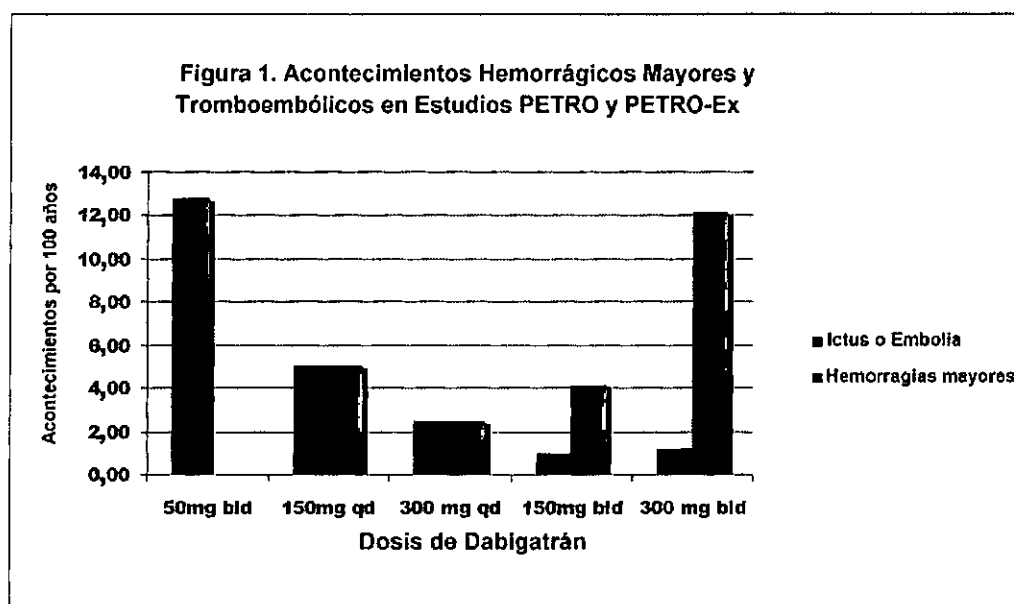
75. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de muerte vascular en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

76. Un método para prevenir o tratar la trombosis en un paciente que lo necesite, y reducir el riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con la terapia con warfarina convencional, comprendiendo el método administrar 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Resumen

Un método para prevenir el ictus en un paciente que padece fibrilación auricular, en el que el paciente no tiene factores de riesgo para acontecimientos hemorrágicos mayores, comprendiendo el método administrar al paciente 150 mg b.i.d. de etexilato de dabigatrán, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figuras**FIG. 1**

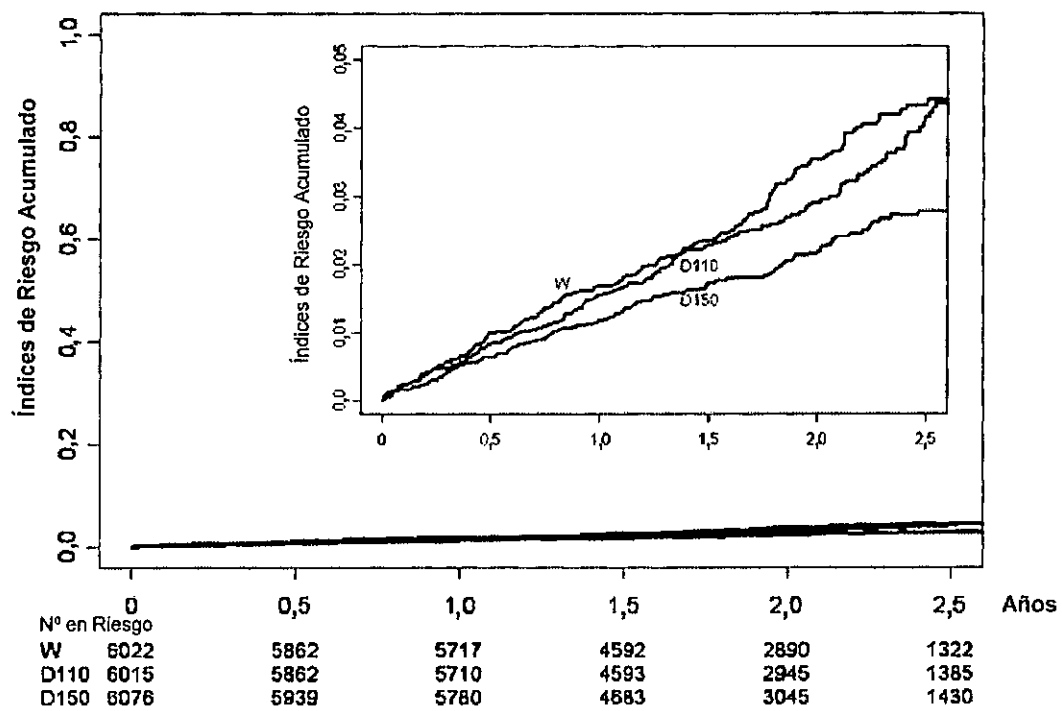
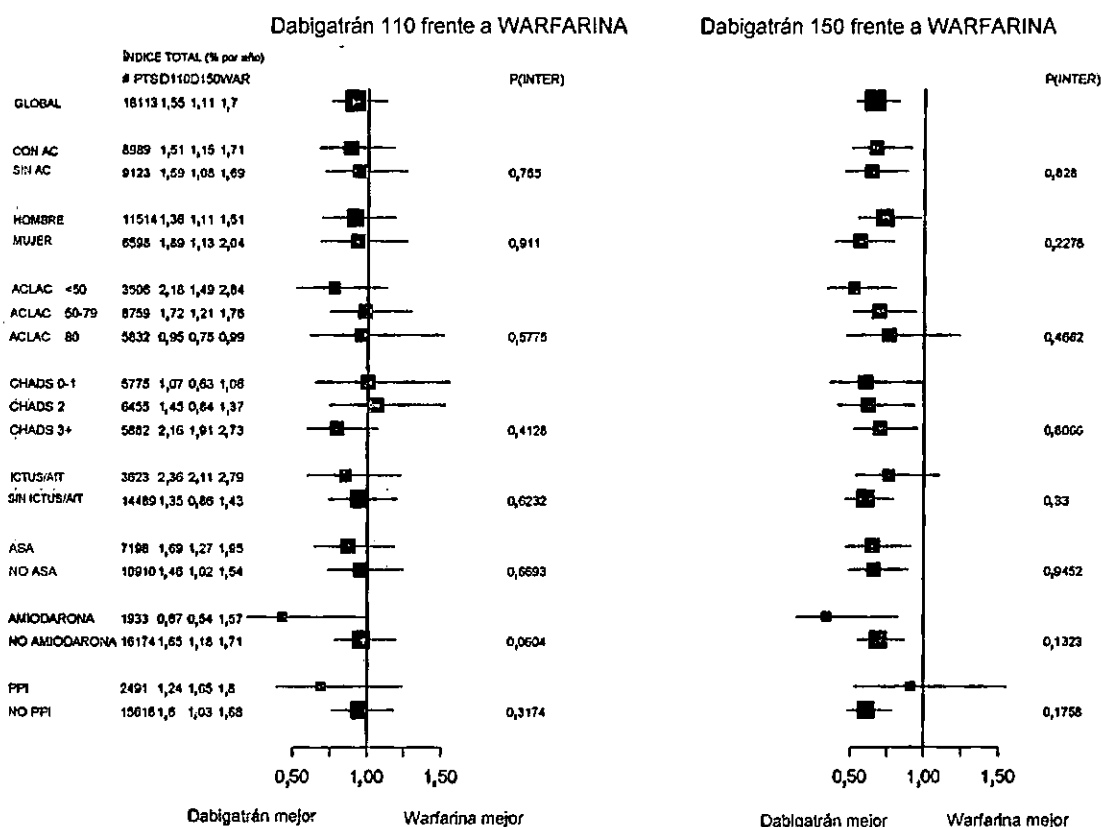


FIG. 2

125



Cada filamento representa el riesgo relativo (dabigatrán:warfarina) y el IC 95% para el resultado de ictus o embolia sistémica. Abreviaturas: CON AC = con experiencia anticoagulante; Sin AC = sin tratamiento previo anticoagulante, definido como menos de 61 días de uso de terapia con antagonista de vitamina K en la vida; ACLAC = aclaramiento de creatinina calculado usando el método de Cockcroft-Galt; ASA, amiodarona y PPI se refieren al uso basal de aspirina, amiodarona o un inhibidor de la bomba de protones; y P(inter) es el valor p para la interacción.

FIG. 3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/064874

International filing date (day/month/year)
10.11.2009

Priority date (day/month/year)
11.11.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4439 A61P7/02

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Peris Antoli, Berta

Telephone No. +49 89 2399-8476



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/064874

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1 (a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/EP2009/064874**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 12, 31-33, 57, 65-66

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 12, 31-33, 57, 65-66 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/064874

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>18, 22-25, 48-55, 70-73</u>
	No: Claims	<u>1-11, 13-17, 19-21, 26-30, 34-47, 56, 58-64, 67-69 and 74-76</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11, 13-30, 34-56, 58-64, 67-76</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11, 13-30, 34-56, 58-64, 67-76</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/064874

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2008/039391 A1 (CLEMENS ANDREAS [DE] ET AL) 14 February 2008 (2008-02-14) cited in the application
- D2: US 2006/222640 A1 (REILLY PAUL A [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) cited in the application
- D3: EZEKOWITZ ET AL: "Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study)" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNERS PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 100, no. 9, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 1419-1426, XP022324601 ISSN: 0002-9149 cited in the application
- D4: DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 2008 (2008-10), NAGARAKANTI RANGADHAM ET AL: "Long-Term Open Label Extension of the Prevention of Embolic and Thrombotic Events on Dabigatran in Atrial Fibrillation (PETRO - Ex study)" XP002564148 Database accession no. PREV200900199372
- D5: BAETZ B E ET AL: "Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 28, no. 11 PART 1, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1354-1373, XP008100341 ISSN: 0277-0008
- D6: NISHIO HITOSHI ET AL: "New therapeutic option for thromboembolism--dabigatran etexilate." EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY OCT 2008, vol. 9, no. 14, October 2008 (2008-10), pages 2509-2517, XP009127716 ISSN: 1744-7666

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Due to the clarity objections raised in item VIII below no opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability will be established for the present **claims 12, 31-33, 57 and 65-66**.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2009/064874

Remarks

2. **Claim 1, 5-11, 13-47 and 67-76** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability assessment will be carried out based on the alleged effects of the compounds searched in the International Search report.
- 2.1 It is further to be noted that the patentability of **claims 1, 5-11, 13-47 and 67-76** can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a medical treatment.
3. The expressions:
- (i) *"...and reducing the risk of major bleeding event ... mortality compared to conventional warfarin therapy..."* employed in independent **claims 5 and 13**;
 - (ii) *"...wherein the patient is at reduced risk for major bleeding event when compared to conventional warfarin therapy..."* employed in independent **claims 34 and 41**;
 - (ii) *"...and preventing a major bleeding event ... or mortality..."* employed in independent **claim 41**;
 - (iv) *"...and reducing the risk of cardiovascular mortality compared to conventional warfarin therapy..."* employed in independent **claim 74**;
 - (v) *"...and reducing the risk of vascular death compared to conventional warfarin therapy..."* employed in independent **claim 75**;
 - (vi) *"...and reducing the risk of all-cause- mortality compared to conventional warfarin therapy..."* employed in independent **claim 76**;
- are not 'technical features' defining the methods according to said claims, but rather 'technical effects' achieved when carrying out said methods. The referred expressions (technical effects) can therefore not be regarded as distinguishing features of the claimed methods.
- 3.1 Similarly, the expression *"...wherein the plasma levels of dabigatran is determined ... method"* employed in **claims 40 and 47** cannot be regarded as a distinguishing feature of the methods claimed therein.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/064874

Novelty

4. **Claims 1-11, 13-17, 19-21, 26-30, 34-47, 56, 58-64, 67-69 and 74-76** do not meet the requirements of Art. 33(2) PCT because their subject matter is not new (see below).
- 4.1 **D1** (see e.g. claim 1 in conjunction with §[0012]-[0013], [0030], [0035]-[0038], [0045]-[0047] and [0120]) discloses several medical uses of dabigatran or dabigatran etexilate, at doses ranging from 50 mg to 300 mg/day which administered at dosage units conveniently containing from 50 mg to 150 mg. Said medical uses include, among others, (a) treatment and/or prophylaxis of thrombosis such as venous thromboembolic events, thrombosis or thromboembolic events in patients with bypass grafting surgery, or stent thrombosis; and (b) treatment and/or prophylaxis of stroke, preferably treatment of non-haemorrhagic stroke and prevention of stroke selected from primary and secondary stroke in patients with atrial fibrillation or in patients at elevated risk for stroke.
- 4.1, Hence, **D1** destroys the novelty of the subject matter of present product claims 3-4, 56 and 58-64.
- 4.2 **D2** (see e.g. claims 1, 14, 25 and 26) discloses a pharmaceutical composition comprising dabigatran etexilate in combination with one or more anti-thrombotic active agents, and the use thereof for treating or preventing thrombotic or thromboembolic diseases selected from: (a) deep vein thrombosis, pulmonary embolism and other venous thrombotic events in patients at risk for such events (post-orthopedic surgery, medical patients, cancer patients, surgical patients); (b) stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF); (c) stroke prevention in other populations at high risk for such events; (d) thrombosis and thrombotic events in patients with acute myocardial infarction or acute coronary syndromes, including patients undergoing thrombolysis or those with stents or percutaneous coronary intervention or both. **D2** (see e.g. claims 18-20 and §[0056]) explicitly discloses that the composition can comprise dabigatran etexilate and an antiplatelet agent such as acetylsalicylic acid or clopidogrel, further indicating that the amount of acetylsalicylic acid can be 100 mg. According to **D2** (see e.g. §[0054]) the quantity of dabigatran etexilate, per single dose, in the pharmaceutical composition is between 50 to 200 mg, including for example: 150 mg, 175 mg or 200 mg. Normally, said composition is administered once or twice daily, a twice daily

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/064874

administration being preferred.

- 4.2, Therefore, **D2** destroys the novelty of the subject matter of present product claims 3-4, 56 and 58 as well as that of present method/use claims 1-2, 5-11, 13-17, 34-47, 67-69 and 74-76.

[Concerning claims 5-7 and 9-10 note that **D2** includes treatment/prevention of thrombosis in patients who may not have undergone surgery, or in patients who may suffer cancer or myocardial infarction (--which are risk factors for major bleeding; see p.19, §3 of the present application--). Concerning claims 34-47 it is assumed that dabigatran administration at doses of 150 mg, 175 mg or 200 mg b.i.d. as taught in **D2** will provide dabigatran plasma levels as indicated in present claims 34-47]

- 4.3 **D3** (see e.g. abstract and Table 3 in conjunction with p.1420, c.1, §2 and p.1420, c.2, §2, l.1-4) discloses a phase II clinical trial called the PETRO (Prevention of Embolic and Thrombotic events) study, in which the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate (--which is referred to as dabigatran--) was compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation during a 12-week period of time. The patients were randomized to receive dabigatran at doses of 50, 150, or 300 mg twice daily (b.i.d.) alone or in combination with aspirin at doses of 81 or 325 mg, or to receive warfarin at doses sufficient to provide an international normalized ratio (INR) of 2 to 3. According to **D3** (see e.g. p.1420, passage bridging cc.1-2; p.1421, c.2, §3; and Table 1) all patients suffered from atrial fibrillation and had at least one risk factor for stroke or thromboembolic events. As shown in **D3** (see e.g. Table 3) thromboembolic events and bleeding events (including major plus clinically relevant bleeding events) in patients receiving dabigatran at doses of 150 or 300 mg b.i.d. were comparable to those observed in patients receiving warfarin. According to **D3** (see 1419 .c.1, §1 to c.2, l.6), Vitamin K antagonists like warfarin are known to decrease the risk of (--i.e. prevent--) stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation by 68%.

- 4.3, The teachings of **D3** explicitly destroys the novelty of the subject matter of present product claims 3-4, 56 and 58. They also implicitly (--direct and unambiguously--) anticipate the novelty of the subject matter of present method/use claims 1-2, 5-11, 13-17, 19, 26, 34-47 and 74-76.

[Concerning claims 5-7 and 9-10 note that in the PETRO-study the patients had not undergone surgery; furthermore, part of them were hypertensive or over 75

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/064874

years or had had a stroke (--all of which are risk factors for major bleeding--, see p.19, §3 of the present application). Concerning claims 34-47 it is assumed that dabigatran administration at doses of 150 or 300 mg b.i.d. will provide dabigatran plasma levels as indicated in said claims 34-47].

- 4.4 **D4** (see abstract), **D5** (see e.g. Table 2) and **D6** (see e.g. Table 1) all refer to the PETRO-study disclosed in D3 and report the dabigatran etexilate doses tested in said study. **D5** (see e.g. Table 2) and **D6** (see e.g. Table 1) further refer to other clinical trials, e.g. the BISTRO I and the BISTRO II studies, in which dabigatran etexilate was tested at doses including 150, 200, 225 or 300 mg b.i.d.
- 4.4, Therefore, **D4-D6** also prejudice the novelty of the subject matter of present product claims 3-4, 56 and 58.
- 4.5 **D4** (see abstract) further teaches that part of the patients of the PETRO-study undergoing dabigatran-therapy were rolled over into a long term extension trial (PETRO-Ex) with a maximum and mean follow-up times of 51 and 29 months respectively. The patients were 70 years old (mean age) suffered from atrial fibrillation and had a median of 3 stroke risk factors. According to **D4**, the results of the PETRO and PETRO-Ex showed lowest thromboembolic event rates in the dabigatran 150 and 300 mg b-i-d groups, with major bleeding being most frequent in the 300 mg b-i-d group. **D4** also indicates that the balance between stroke and bleeding risk supported dabigatran doses between 100 and 150 mg b-i-d for ongoing phase 3 Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy (RELY) trial.
- 4.5, Hence, **D4** also implicitly (--direct and unambiguously--) anticipates the novelty of the subject matter of present method/use claims 1-2, 5-11, 13-17, 19-21, 26-30, 34-47 and 74-76. [See notes in point 4.31]
- 4.6 As indicated above, **D5** (see e.g. Table 2 in conjunction with p.1359, c.1, §3 and c.2, §4-5; as well as p.1361, c.2, §2 and 4) and **D6** (see e.g. Table 1) also report other phase I/II clinical trials, namely: the BISTRO I, BISTRO II, RE-NOVATE, RE-MODEL and RE-MOBILIZE studies, in which dabigatran etexilate was tested for the prophylaxis of venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement or total hip replacement surgeries. In the BISTRO I and BISTRO II studies, patients

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2009/064874

received dabigatran etexilate at doses including 150, 200, 225 or 300 mg b.i.d., all of which proved to be effective.

4.6, Therefore, **D4-D6** also destroy the novelty of the subject matter of present method claims 74-76.

5. The remaining **claims 18, 22-25, 48-55, 70-73** meet the requirements of Art. 33(2) PCT because their subject matter is formally new over the prior art cited in the search report.

Inventive step

6. **Claims 1-11, 13-30, 34-56, 58-64, 67-76** do not meet the requirements of Art. 33(3) PCT for the reasons set out below.

6.1 As acknowledged in the application (see p.9, l.20 to p.12, l.8), dabigatran etexilate, a prodrug of dabigatran, is a known oral direct thrombin inhibitor useful for the prophylaxis of thromboembolism in patients undergoing knee or hip replacement and for the prevention of stroke, in particular in patients with atrial fibrillation. Indeed, both **D1** and **D2** (see above) teach the use of dabigatran and dabigatran etexilate for treating/preventing thrombosis or thromboembolic events and for preventing stroke in different kinds of patients in risk thereof including patients with atrial fibrillation. The beneficial and safe use of dabigatran etexilate for preventing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation is also evidenced in **D3-D4** (see above). **D5-D6** review clinical trials showing the usefulness of dabigatran etexilate for the prevention of thromboembolism in patients undergoing knee or hip replacement surgery. All of **D1-D6** also teach suitable doses of dabigatran etexilate for achieving the desired effects.

6.2 The **problems** underlying the claimed subject matter can be regarded as

- (1) to provide optimal (i.e. effective and safe) doses or dosing-regimens of dabigatran etexilate, or of dabigatran, for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, or patients at risk of stroke or thromboembolism (--see independent **claims 1-3, 13, 34, 59 and 61--**);
- (2) to provide optimal (i.e. effective and safe) doses or dosing-regimens of dabigatran etexilate for the treatment/prevention of thrombosis in patients in need thereof (--see independent **claims 5, 22, 23, 41 and 71-73--**); and

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/064874

- (3) to provide optimal (i.e. effective and safe) doses or dosing-regimens of dabigatran etexilate, or of dabigatran, for the treatment of atrial fibrillation (-- see independent **claims 48, 56, 58 and 61**--).

- 6.3 As proposed in the claims and as substantiated by the experimental data of the application, the problems (1) and (2) indicated above are solved using dabigatran etexilate at doses ranging from 150 to 300 mg b.i.d., or using dabigatran at doses equivalent to said doses of dabigatran etexilate.

[The experimental data of the application show the results of the PETRO-Ex and the RELY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) clinical trials, both designed to evaluate the long-term efficacy and safety of different doses of dabigatran etexilate versus warfarin in the management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation].

- 6.4 Said solutions could have been foreseen from the teachings of **D1-D6**. In any case, in view of the therapeutic uses of dabigatran or dabigatran etexilate taught in **D1-D6** (--which include the treatment and/or prevention of stroke and thrombosis in patients in need thereof--), it would have been obvious for the skilled person to determine the optimal doses of dabigatran etexilate for such uses. The possible use of dabigatran etexilate at said optimal doses in combination with other known active agents suitable for the treatment of the referred diseases would be a matter of routine for the skilled artisan. Such possible combination is even taught in **D2**.

Thus, no inventive step can be recognised for the subject matter of **claims 1-11, 13-30, 34-47, 58-61, 64-66 and 71-73**.

- 6.5 The possible use of dabigatran or dabigatran etexilate for treating atrial fibrillation as such is not taught nor suggested in the prior art. [Only **D1** (see e.g. claims 1 and 6) indicates the possible use of dabigatran and or dabigatran etexilate for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disorders due to arrhythmia] However, such a possible use is neither substantiated by the technical information (i.e. the experimental data) of the present application.

Hence, no inventive step can be recognised for the subject matter of **claims 48-56, 58 and 61**, in that the problem underlying said claims cannot be regarded as having been solved.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2009/064874

Industrial applicability:

7. **Claims 1-11, 13-30, 34-56, 58-64, 67-76** satisfy the criterion set forth in Art. 33(4) PCT because their subject matter is susceptible of industrial application.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

8. **Claims 12, 31-33, 57 and 62-63** do not meet the requirements of **Article 6 PCT** for the following reasons:
- (i) **Claim 12** reads: "*a medicament for treatment of ... according to one of claims 5-11*". Since claims 5-11 relate to a method of treatment, the subject matter of claim 12 is not clear.
 - (ii) "*A method for lowering the risk of an adverse effect in a patient having a condition being treated with warfarin*" as claimed in independent **claim 31** does not relate to a concrete therapeutic application in the form of a defined pathological disease. The same applies to the dependent **claims 32-33**.
 - (ii) **Claim 57** does not indicate which active agent is comprised in the claimed medicament.
 - (iii) The functional term "*dabigatran prodrug*" employed in **claims 62-63** has no precise meaning.
- 8.1 Independent **claims 3, 56, 59-60** in their present form; i.e. "*a medicament for the prevention of ...*", "*a dose unit ... for the treatment of ...*", or "*(a) medicament for preventing/treatment of ...*" do not necessarily relate to a therapeutic use of the medicament/dose unit mentioned therein. Consequently, the subject matter of said claims is not clear (**Article 6 PCT**), and they can be regarded as merely relating to a medicament or dose unit comprising either dabigatran etexilate or dabigatran at the dosages specified therein.
- 8.2 The plurality of independent claims in the same category and relating to the same aspects of the invention; e.g. **claims 1, 13 and 34** directed to "*a method for preventing stroke...*"; or **claims 5, 22, 23, 41, and 71-73** directed to "*a method for preventing or treating thrombosis...*", render the claimed subject matter unclear, in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of **Article 6 PCT**. The same applies to **claims 59-60**.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2455/PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/064874	International filing date (day/month/year) 10/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/11/2008
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 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)
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, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/039391 A1 (CLEMENS ANDREAS [DE] ET AL) 14 February 2008 (2008-02-14) cited in the application claims 1,6 paragraphs [0012], [0013], [0030], [0035] - [0038], [0045] - [0047], [0120]	1-47, 56-76
X	US 2006/222640 A1 (REILLY PAUL A [US] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) cited in the application claims 1,14,18-20,25-27 paragraphs [0054], [0056]	1-47, 56-76
	-/--	

☒ 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

20 January 2010

Date of mailing of the International search report

03/02/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peris Antoli, Berta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EZEKOWITZ ET AL: "Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study)" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNERS PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 100, no. 9, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 1419-1426, XP022324601 ISSN: 0002-9149 cited in the application abstract page 1419, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1 page 1420, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 2 page 1421, column 2, paragraph 3 tables 1,3	1-47, 56-76
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; October 2008 (2008-10), NAGARAKANTI RANGADHAM ET AL: "Long-Term Open Label Extension of the Prevention of Embolic and Thrombotic Events on Dabigatran in Atrial Fibrillation (PETRO - Ex study)" XP002564148 Database accession no. PREV200900199372 abstract & CIRCULATION, vol. 118, no. 18, Suppl. 2, October 2008 (2008-10), page S922, 81ST ANNUAL SCIENTIFIC SESSION OF THE AMERICAN-HEART-ASSOCIATION; NEW ORLEANS, LA, USA; NOVEMBER 08 -12, 2008 ISSN: 0009-7322	1-47, 56-76
X	BAETZ B E ET AL: "Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 28, no. 11 PART 1, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 1354-1373, XP008100341 ISSN: 0277-0008 abstract page 1359, column 1, paragraph 3 page 1359, column 2, paragraphs 4,5 page 1361, column 2, paragraphs 2,4 ----- -/--	1-47, 56-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/064874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NISHIO HITOSHI ET AL: "New therapeutic option for thromboembolism--dabigatran etexilate." EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY OCT 2008, vol. 9, no. 14, October 2008 (2008-10), pages 2509-2517, XP009127716 ISSN: 1744-7666 table 1	1-47, 56-76
X	MOHAMMED HARI S UMER USMAN ET AL: "Advancement in antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation" JOURNAL OF INTERVENTIONAL CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 22, no. 2, 17 April 2008 (2008-04-17), pages 129-137, XP019607075 ISSN: 1572-8595 page 132, column 1, paragraph 2 - page 133, column 1, paragraph 2 table 2	1-47, 56-76
P,X	CONNOLLY STUART J ET AL: "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 17 SEP 2009, vol. 361, no. 12, 17 September 2009 (2009-09-17), pages 1139-1151, XP002564147 ISSN: 1533-4406 abstract tables 2,3	1-47, 56-76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/064874

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 5-11, 13-47 and 67-76 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008039391 A1	14-02-2008	AU 2007276205 A1	24-01-2008
		CA 2657266 A1	24-01-2008
		EA 200900091 A1	30-06-2009
		EC SP099049 A	27-02-2009
		EP 2043631 A2	08-04-2009
		WO 2008009638 A2	24-01-2008
		JP 2009543842 T	10-12-2009
		KR 20090029849 A	23-03-2009
US 2006222640 A1	05-10-2006	AR 056291 A1	03-10-2007
		AU 2006228600 A1	05-10-2006
		CA 2602563 A1	05-10-2006
		CN 101151030 A	26-03-2008
		EA 200701841 A1	28-02-2008
		WO 2006103206 A2	05-10-2006
		JP 2008534552 T	28-08-2008
		KR 20070116936 A	11-12-2007
		ZA 200706698 A	31-12-2008



No. 11-058058- 00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:13:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 58058
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/64874
	Fecha inicio fase nacional	11/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

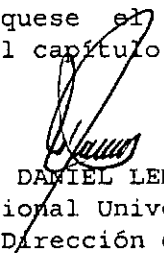
E 11488

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL 2011
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 5920400. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 58058
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/64874
	Fecha inicio fase nacional	11/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E.11489

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL BEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall