

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-078144- -00000-0000

Fecha: 2007-07-31 16:51:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania. .Dirección: 51368 Leverkusen,
AlemaniaDomicilio: Leverkusen,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Frank MISSELWITZ**Wielandstrasse 15,
69120 Heidelberg,
Alemania3. **Son-Mi PARK**Gieveonstrasse 21,
42287 Wuppertal,
Alemania2. **Dagmar KUBITZA**Hegelstrasse 40,
40882 Ratingen,
Alemania4. **Klaus WEHLING**Am Rohm 121,
42113 Wuppertal,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/00431Fecha: 19 de enero de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/079474 A1Fecha: 3 de agosto de 2006

6

Título (54)**PREVENCION Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS TROMBOEMBOLICOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

31 de enero de 2005

(31) Número de Solicitud

05001893.6

9

Comprobante de pago No.: 07-55,375**Fecha:** 9 de julio de 200707-55,3769 de julio de 2007

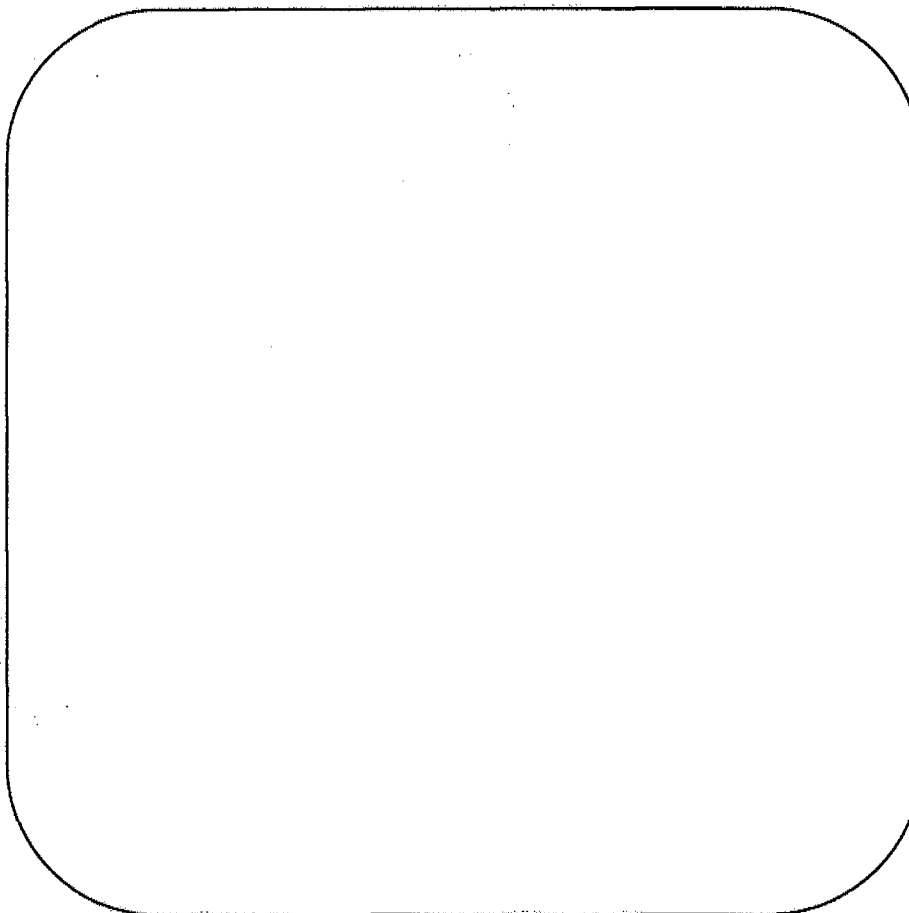
72

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaqué T.P. 31.929

JGG

C166/

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/079474 A1

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 20 en español

Reivindicaciones: Número (s) 8

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayar HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its certificate shall suffice. The exercise of the representation by the above named alternates in their turn shall end at such time as the principal representative shall so declare.

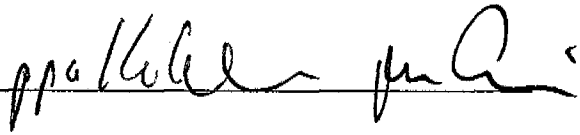
In addition, we grant a power of attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose we authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

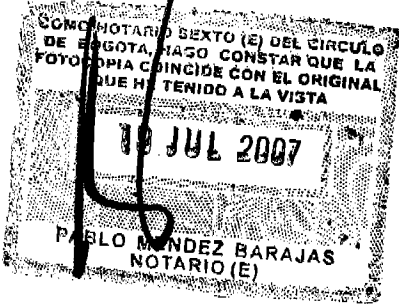
o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____

por/by _____

Firma/Signature 



NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

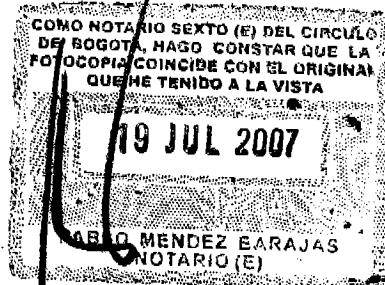
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A handwritten signature in black ink, which appears to be "K. Striewski", written over a horizontal line.



X.7

URNr. 1085/2005

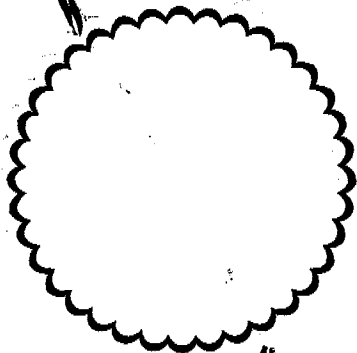
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

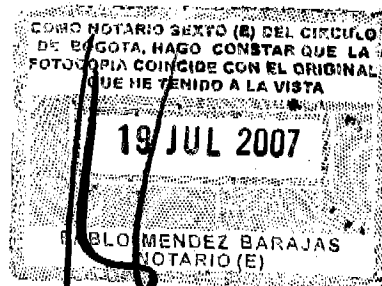
- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel ^{in Kopie} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

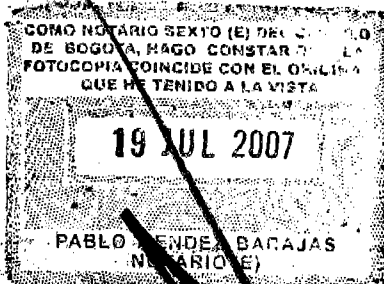
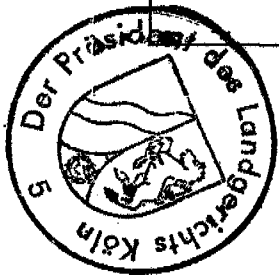
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



Kostenberechnung

§§ 141, 154 KostO.

Wert: EUR 3.000,-

Geb. §§ 32, 45 (1) EUR 10,-

Geb. §§ 33 EUR 10,-

Geb. § 150 EUR 13,-

Umsatzsteuer EUR 33,-

§ 151a, 16 % EUR 5,78

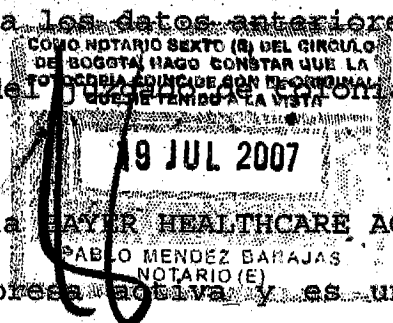
Zus. EUR 38,68

gez.: Striewski, Notar

178

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del  Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

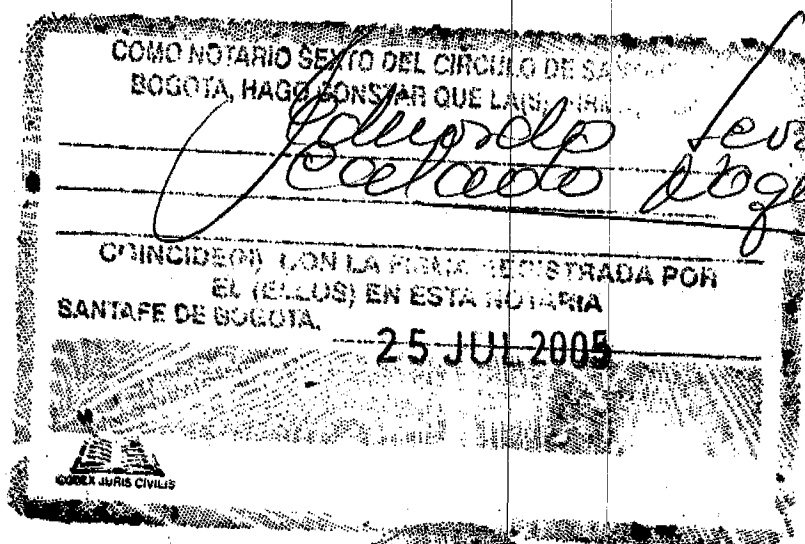
Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

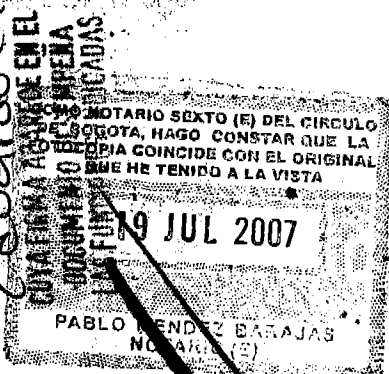
2005 JUL 25 P 12:13

1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Eduardo Cárdenas



99

TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

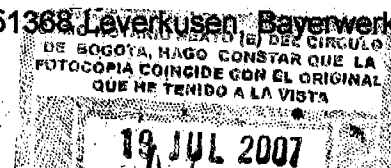
Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-.

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR DE INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

10
70

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario **Klaus Striewski**

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski**, notario en **Leverkusen**

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Fdo.: firma ilegible

Caliebe

Costas

(ilegible)

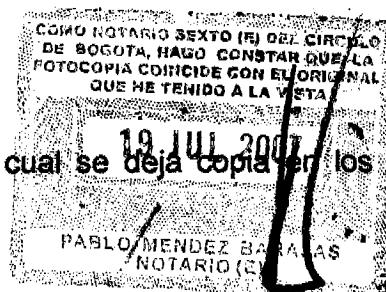
Total 38,28

Fdo.: Striewski

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

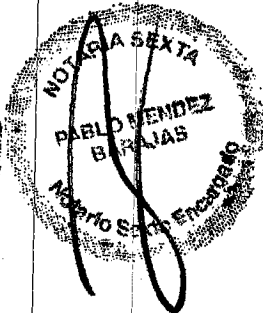
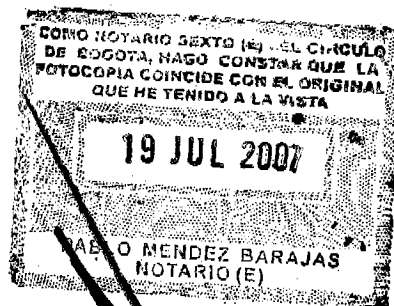
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1371175

2005 JUL 25 P 12:13

Luz Amaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/079474 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/000431

(22) International Filing Date: 19 January 2006 (19.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05001893.6 31 January 2005 (31.01.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MISSELWITZ,
Frank [DE/DE]; Wielandstr. 15, 69120 Heidelberg (DE).
KUBITZA, Dagmar [DE/DE]; Hegelstr. 40, 40882
Ratingen (DE). PARK, Son-Mi [DE/DE]; Gieveonstr. 21,
42287 Wuppertal (DE). WEHLING, Klaus [DE/DE]; Am
Rohm 121, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Common Representative: BAYER HEALTHCARE
AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering once daily a direct factor Xa inhibitor in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less.

WO 2006/079474 A1

12
12**Prevention and treatment of thromboembolic disorders**

The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering a direct factor Xa inhibitor once daily in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10-hours or less.

Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to "seal" defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can be avoided or kept to a minimum. Haemostasis after injury of the blood vessels is effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered.

10 Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic pathways, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the

15 proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to haemostasis.

Maintenance of normal haemostasis - the balance between bleeding and thrombosis - is subject to a

20 complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins) or in heart cavities. This may lead to serious disorders, such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial

25 occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses; herein below, these disorders are collectively also referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of consumption coagulopathy, hypercoagulability may - systemically - result in disseminated intra-vascular coagulation.

These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most

30 industrialised countries. Estimates place the annual incidence of VTE in excess of 1 case per 1,000 persons [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 107 (Suppl.1), 14-18 (2003)]. About 1.3 - 4.1 persons in 1,000 experience a first stroke [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. Lancet Neurol. 2, 43-53 (2003)], and about 5 in 1,000

persons a myocardial infarction annually [Fang, J, Alderman, M.H. Am. J. Med 113, 208-214 (2002)].

The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often severe disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally (intravenously or subcutaneously). Owing to more favourable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given to low-molecular-weight heparin. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is non-selective. Moreover, there is a high risk of bleeding.

A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a non-selective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required.

Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa [cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77]. It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

In general, oral application is the preferable route of administration of a drug, and a less frequent dose regimen is desirable. In particular, once daily oral application is preferred due to favourable convenience for the patient and for compliance reasons. However, this goal is sometimes difficult to achieve depending on the specific behaviour and properties of the drug substance, especially its

plasma concentration half life. "Half life" is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50 % (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 27).

5 When the drug substance is applied in no more than a therapeutically effective amount, which is usually preferred in order to minimize the exposure of the patient with that drug substance in order to avoid potential side effects, the drug must be given approximately every half live (see for example: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, in "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1995, pp 83).

10 In the case of multiple dose application the target plasma concentration (approximate steady state) can be reached after 3 to 5 half lives (Donald J. Birkett, in "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). At steady state the concentrations of drugs which rise and fall during each interdose interval are repeated identically in each interdose interval (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 28).

15 Surprisingly, it has now been found in patients at frequent medication that once daily oral administration of a direct factor Xa inhibitor with a plasma concentration half life time of 10 hours or less demonstrated efficacy when compared to standard therapy and at the same time was as effective as after twice daily (bid) administration.

20 Therefore, the present invention relates to a method of treating a thromboembolic disorder comprising administering a direct factor Xa inhibitor no more than once daily for at least five consecutive days in an oral dosage form to a patient in need thereof, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

25 The present invention further relates to the use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

30 In a preferred embodiment, the present invention relates to 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I), a low molecular weight, orally administrable direct inhibitor of blood clotting factor Xa (see WO-A 01/47919, whose disclosure is hereby included by way of reference) as the active ingredient.

Compound (I) is an active site directed, competitive, direct factor Xa inhibitor [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub; *J Thromb*

18
75

Haemost 2005; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x]. (I) acts directly on factor Xa, that means independently from a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The antithrombotic effect is attributed to the inhibition of factor Xa.

Furthermore, (I) binds to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets [S. Roehrig et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-156].

For (I) a plasma concentration half life of 4-6 hours has been demonstrated at steady state in humans in a multiple dose escalation study (D. Kubitza et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. *Blood* 2003, 102: Abstract 3004)

10 In a clinical study in patients undergoing total hip replacement (THR), the efficacy of (I) is measured by the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) after THR surgery. According to the Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (*Chest* 2001; 119: 132S-175S) the DVT rate (prevalence) after THR surgery is as follows:

	Prevalence (%)	(95 % Confidence intervall)
Placebo	54.2	(50-58)
Low dose heparin	30.1	(27- 33)
LMWH *	16.1	(15-17)

15 * LMWH = Low Molecular Weight Heparin

After 7 to 9 days of once daily administration of 30 mg (I) to 73 patients undergoing THR surgery, a DVT rate of 12.3 % has been observed (LMWH comparator was 16.8 %). Administration of (I) was also safe and well tolerated.

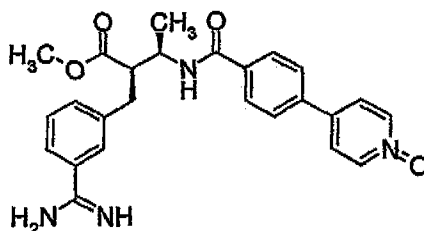
20 The once daily dose of (I) was also compared to different doses of (I) which have been administered twice daily (bid). By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect on the other hand, match well the expected effects after twice daily administration (for a discussion of further details see the experimental part).

25 The present invention further relates to a packaged pharmaceutical composition comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for using said rapid-release tablet to treat a thromboembolic disorder.

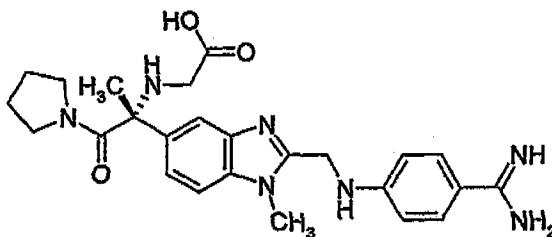
In a preferred embodiment, said packaged pharmaceutical composition, comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for administering said rapid-release tablet at a frequency of once daily.

In another preferred embodiment, the present invention relates to one of the following compounds:

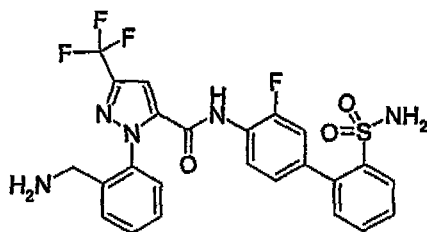
- AX-1826 [S. Takehana *et al. Japanese Journal of Pharmacology* 2000, 82 (Suppl. 1), 213P; T. Kayahara *et al. Japanese Journal of Pharmacology* 2000, 82 (Suppl. 1), 213P]
- HMR-2906 [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D.C., USA, 14-21 Aug 1999; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 Feb 2004]
- Otamixaban (FXV-673, RPR-130673) [V. Chu *et al. Thrombosis Research* 2001, 103, 309-324; K.R. Guertin *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1671-1674]



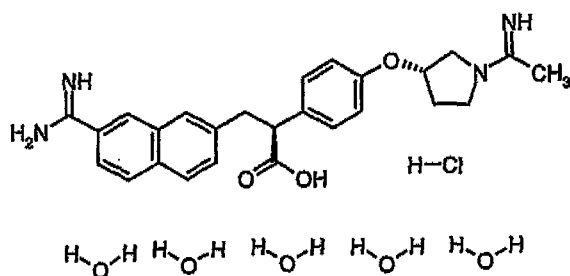
- BIBT-986 (prodrug: BIBT-1011) [American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, 2003]



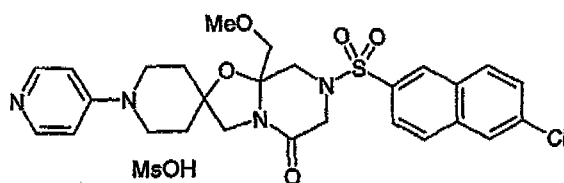
- DPC-602 [J.R. Pruitt *et al. J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313]



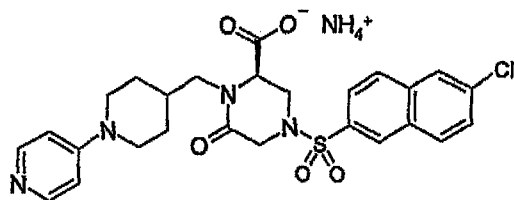
- DX-9065a [T. Nagahara *et al. J. Med. Chem.* 1994, 37, 1200-1207]



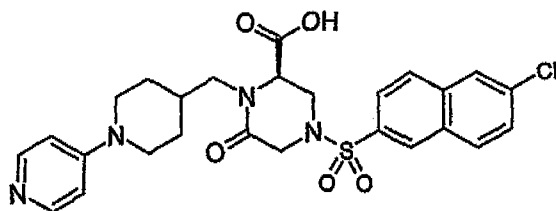
- DU-176b [Y. Morishima *et al. Blood* 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1862); T. Fukuda *et al. Blood* 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1852); T. Furugohri *et al. Blood* 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1851)]
- 813893 [Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase 2004: Strategies for New Medicines (Part I), London]
- KFA-1982 (prodrug of KFA-1829) [T. Koizumi *et al. Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2003, 1 Suppl 1, P2022]
- M-55532 [H. Nishida *et al.* 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-251; H. Nishida *et al. Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 406-412, *ditto* 459-462]



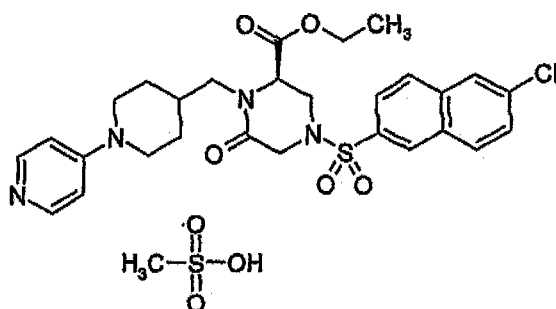
- M-55555 [H. Nishida *et al.* 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept 2000, Abst PA-125]



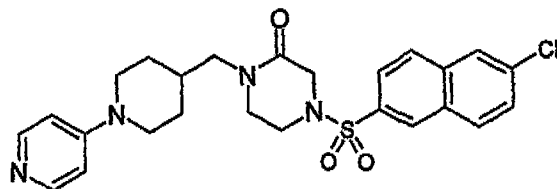
- M-55551 [H. Nishida *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 1187-1194]



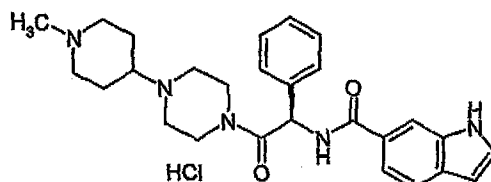
- M-55190 [H. Nishida *et al.* 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept 2000, Abst PA-125]



- M-55113 [H. Nishida *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1237-1244]



- LY517717 [S. Young, Medicinal Chemistry-12th RSC-SCI Symposium, 7-10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley *et al.* 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-252 & 254]



- YM-150 [Research and development pipeline. Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, Company World Wide Web site, 11 Feb 2004]

In another preferred embodiment, the present invention relates to direct active site directed factor Xa-inhibitors which bind to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets as does (I). Such a binding mode is also reported for compounds cited in the following references whose disclosure, preferentially the compounds disclosed therein, is hereby included by way of reference:

- M. Nazare et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4191-4201; dito 2801-2805; Y.-M. Choi-Sledeski et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 681-690;
- 10 • M. Adler et al. Biochemistry 2002, 41, 15514-15523; Y.L. Chou et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 507-511;
- M.L. Quan et al. J. Med. Chem. 2004, online ASAP jm0497949; DPC602: J.R. Pruitt et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5298-5313; DPC 423: D.J.P. Pinto et al. J. Med. Chem. 2001, 44, 566-578;
- 15 • N. Haginoya, J. Med. Chem. 2004, 47, 5167-5182;
- S. Young, Medicinal Chemistry - 12th RSC-SCI Symposium, 7-10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-252 & 254;
- W.W.K.R. Mederski et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 3763-3769;
- 20 • P. Zhang et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 983-987, dito 989-993;
- H. Nishida et al. Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 406-412, dito 459-462;
- J.A. Willardsen et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 4089-4099.

For the purpose of the present invention as disclosed and described herein, the following terms and abbreviations are defined as follows.

The term "treatment" includes the therapeutic and/or prophylactic treatment of thromboembolic disorders.

The term "direct factor Xa inhibitor" means an inhibitor that acts directly on factor Xa, independently of a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The anti-thrombotic effect is hereby attributed to the inhibition of factor Xa.

The term "thromboembolic disorders" includes in particular disorders as the acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (also known as Q-wave MI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) (also known as Non Q-wave MI) and unstable angina (UA), as well as stable angina pectoris, vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aorto-coronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms, or deep vein thromboses, renal thrombosis, transitory ischaemic attacks and stroke, inhibition of tumor growth and development of metastasis, treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) and the so-called "economy class syndrome", especially in patients with risk of venous thrombosis, atherosclerotic diseases, inflammatory diseases, as rheumatic diseases of the musculoskeletal system, Alzheimer's disease, inhibition of old-age macula-degeneration, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and other microvascular diseases.

Included are also disorders derived from cardiogenic thromboembolism, for instance cerebral ischemic diseases, stroke, systemic embolism and ischemic attacks, especially in patients with acute, intermittent or persistent arrhythmia of the heart such as atrial fibrillation or alongside cardioversion, or in patients with valvular heart disease or artificial heart valves.

Moreover, included are also disorders derived from thromboembolic complications which can arise within patients with microangiopathic hemolytic anaemia, extracorporeal circulation such as hemodialysis, or prosthetic heart valves as well as from thromboembolic complication, e.g. venous thromboembolism in tumor patients, in particular in patients undergoing surgical interventions, chemotherapy or radiotherapy.

Preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses, transitory ischaemic attacks and stroke.

Particularly preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction

(NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms or deep vein thromboses and stroke.

The term "oral dosage forms" is used in a general sense to reference pharmaceutical products administered orally. Oral dosage forms are recognized by those skilled in the art to include such
5 forms as liquid formulations, granules, gelcaps, hard gelatine capsules or sachets filled with granules, and tablets releasing the active compound rapidly or in a modified manner.

Tablets are preferred, in particular tablets rapidly releasing the active compound. In the context of the present invention, rapid-release tablets are in particular those which, according to the USP release method using apparatus 2 (paddle), have a Q value (30 minutes) of 75 %.

10 Very particularly preferred are rapid-release tablets containing 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide as active ingredient. Preparation of such tablets is for example described in PCT/04/01289, whose disclosure is hereby included by way of reference.

The amount of active ingredient in the formulation will depend on the severity of the condition,
15 and on the patient to be treated, as well as the compound employed. In the case of (I) as active ingredient, a dose of 1 to 100 mg, preferentially 2 to 50 mg, particularly preferred 5 to 30 mg can be applied.

The term "once daily" is well known by those skilled in the art and means administration of the drug once a day and includes the administration of one dosage form as well as administration of
20 two or more dosage forms simultaneously or consecutively within a short time period.

In a preferred embodiment, one oral dosage form is administered once daily.

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following example:

22
22Experimental part (clinical trial)Example 1

This was a dose guiding study for the direct factor Xa inhibitor (I). Objective of the study was the assessment of safety, tolerability, and efficacy of (I) at different oral doses (bid and od) compared with subcutaneously administered enoxaparin 40 mg in the prevention of venous thrombo-embolism.

642 patients were enrolled in this study and the treatment duration was 7 to 9 days.

The main inclusion criteria for the study were: men ≥ 18 years of age and postmenopausal women undergoing elective primary total hip replacement.

- 10 This was a prospective, randomized, open-label, active comparator controlled, multi-center and multi-national trial designed as a proof-of-principle dose-escalating study in patients undergoing elective primary total hip replacement.

Patients were consecutively to receive within each dose step either (I) or the active comparator drug, enoxaparin:

- 15 • one group receiving 2.5 mg (I) bid,
• one receiving 5 mg (I) bid,
• one receiving 10 mg (I) bid,
• one receiving 20 mg (I) bid,
• one receiving 30 mg (I) bid,
20 • and one receiving 30 mg (I) od.

(I) was administered orally as rapid release tablets.

The criteria for evaluation were:

- a) The primary efficacy endpoint was a composite endpoint of
- 25 - Any deep vein thrombosis (DVT) (proximal and/or distal).
- Non-fatal pulmonary embolism (PE).
- Death from all causes.

23
23

The primary endpoint was evaluated 5 - 9 days after surgery. The analysis of the primary efficacy endpoint was solely based on the assessments made by the central adjudication committee which was blinded to the treatment allocation.

- 5 b) The main safety endpoint was the incidence of major bleeding events observed after the first intake of study drug and not later than 2 days after last intake of study drug. Major bleeding observed after this period was assessed separately.

The analysis of the primary safety endpoint was solely based on the classification made by the Safety Committee and Bleeding Committee which were both blinded to the treatment allocation.

10 **Results:**

The analysis of demographic data can be summarized as follows:

For subjects in the "valid for safety analysis" age ranged from 30 - 92 years, weight from 45 - 150 kg, height from 145 - 195 cm, and BMI from 17.3 - 52.7 kg/m².

- 15 For subjects in the "valid for PP (per protocol) analysis" age ranged from 30 - 92 years, weight from 45 - 150 kg, height from 146 - 195 cm, and BMI from 17.3 - 37.7 kg/m².

a) Efficacy results:

- 20 An 7 - 9 -day treatment with (I) using a wide, 12-fold dose range [2.5 to 30 mg bid corresponding to total daily doses of 5 to 60 mg (I)] prevented venous thromboembolism (VTE) in adult subjects undergoing elective hip replacement compared with enoxaparin, thus confirming the proof-of-principle of (I) in this indication.

The reduction of the VTE incidence rates (primary composite endpoint comprising DVT, PE and death) by (I) was dose-dependent in the range from 2.5 to 20 mg bid with incidence rates declining from 22.2 % to 10.2 % compared with 16.8 % in the enoxaparin group. The incidence rate in the 30 mg od dose group was 15.1 % (Table 1-1).

- 25 On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits well into the dose dependance observed in the range of 2.5 to 20 mg bid, which corresponds to total daily doses of 5 to 40 mg.

24
24

Table 1-1: Incidence rate of primary efficacy endpoint and its individual components (PP population)				
	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 10 mg bid (N = 55)	Dose (I) 30 mg od (N = 73)
Primary efficacy, composite endpoint [n (%)]	14 (22.2 %)	15 (23.8 %)	11 (20.0 %)	11 (15.1 %)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 59)	Dose (I) 30 mg bid (N = 46)	Enoxaparin 40 mg od (N = 107)	
Primary efficacy, composite endpoint [n (%)]	6 (10.2 %)	8 (17.4 %)	18 (16.8 %)	

Summary: The above data clearly demonstrate the efficacy of od administration of (I), namely fewer occurrence of composite endpoint events, i.e. fewer cases of DVT, PE or death compared to untreated conditions, and in the range of standard therapy. Furthermore, the od administration is

5 surprisingly perfect in line with bid administration.

b) Safety results:

The number of post-operative major bleeding events increased with increasing (I) doses indicating a monotonous dose-response (table 1-2). However, it is important to note that there were neither fatal bleeds or bleeds in critical organs, nor clinically significant bleeds that could not be treated.

- 10 Most bleeds adjudicated as major were related to the surgical site and no wound healing complications were reported in these subjects.

On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits very well into the dose dependence observed in the range of 2.5 to 30 mg bid which corresponds to total daily doses of 5 to 60 mg.

25
25

Table 1- 2: Incidence rates of post-operative bleeding events (safety population)				
	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 76)	Dose (I) 5 mg bid (N = 80)	Dose (I) 10 mg bid (N = 68)	Dose (I) 30 mg od (N = 88)
Any major bleeding event [n (%)]	0 (0.0 %)	2 (2.5 %)	2 (2.9 %)	4 (4.5 %)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 77)	Dose (I) 30 mg bid (N = 74)	Enoxaparin 40 mg od (N = 162)	
Any major bleeding event [n (%)]	5 (6.5 %)	8 (10.8 %)	0 (0.0 %) *	

* For LMWH in similar studies major bleeding rates of 1.5 – 5.3 % have been observed (Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Chest 2001; 119: 132S-175S).

Summary: The above data clearly demonstrate the safety of od administration of (I). The occurrence of any major bleeding events is low, approximately in the range of standard therapy and again perfectly in line with results from bid administration.

26
26We claim

1. A method of treating a thromboembolic disorder comprising administering a direct factor Xa inhibitor no more than once daily for at least five consecutive days in an oral dosage form to a patient in need thereof, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
2. The method of claim 1, wherein one dosage form is administered.
3. The use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
4. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 3, wherein the thromboembolic disorder is ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), unstable angina, reocclusion after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms, deep vein thromboses or stroke.
5. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 4, wherein the oral dosage form is a rapid-release tablet.
6. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 5, wherein the direct factor Xa inhibitor is 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.
7. A packaged pharmaceutical composition comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for using said rapid-release tablet to treat a thromboembolic disorder.
8. The packaged pharmaceutical composition of claim 7, comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for administering said rapid-release tablet at a frequency of once daily.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea, más específicamente se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno tromboembólico mediante la administración de un inhibidor directo del factor Xa una vez al día, en forma de dosificación oral, a un paciente que lo necesita, en el que el inhibidor del factor Xa tiene una semivida de concentración plasmática indicativa de un intervalo de administración dos veces al día o tres veces al día (bid o tid), por ejemplo, de 10 horas o menos.

La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo que ayuda a "sellar" defectos en la pared de los vasos sanguíneos de forma rápida y fiable. Así, puede evitarse la pérdida de sangre o mantenerse al mínimo. La homeostasis después de una lesión de los vasos sanguíneos se efectúa principalmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. Numerosos factores de coagulación sanguínea están implicados en este proceso, cada uno de dichos factores convierte tras su activación el respectivo precursor inactivo siguiente en su forma activa. Al final de la cascada viene la conversión de fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, dando como resultado la formación de un coágulo sanguíneo. En la coagulación sanguínea, se distinguen tradicionalmente las rutas intrínseca y extrínseca, que terminan en una ruta de reacción conjunta. Aquí el factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X, desempeña un papel clave, ya que conecta las dos rutas de coagulación. La serinproteasa activada Xa escinde protrombina en trombina. La trombina resultante, a su vez, escinde fibrinógeno en fibrina, un

coagulante fibroso/gelatinoso. Además, la trombina es un potente efector de la agregación de plaquetas, que igualmente contribuye significativamente a la homeostasis.

El mantenimiento de la homeostasis normal, el equilibrio entre
5 hemorragia y trombosis, está sujeto a un complejo mecanismo regulador. La activación incontrolada del sistema coagulante o la inhibición defectuosa de los procesos de activación pueden causar la formación de trombos locales o embolias en vasos (arterias, venas) o en cavidades cardiacas. Esto puede conducir a trastornos graves, tales como infarto de miocardio, angina de pecho
10 (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis vasculares después de angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas; a continuación en la presente memoria, estos trastornos se designan también colectivamente como trastornos
15 tromboembólicos. Además, en el caso de coagulopatía de consumo, la hipercoagulabilidad puede dar como resultado, sistémicamente, coagulación intravascular diseminada.

Estos trastornos tromboembólicos son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados. Las
20 estimaciones sitúan la incidencia anual de TEV en más de 1 caso por cada 1.000 personas [White, R.H., "The epidemiology of venous thromboembolism", Circulation 107 (supl. 1), 14-18 (2003)]. Aproximadamente 1,3-4,1 personas de cada 1.000 experimentan una primera apoplejía [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S., Lancet Neurol. 2, 43-53 (2003)], y
25 aproximadamente 5 de cada 1.000 personas un infarto de miocardio

anualmente [Fang, J., Alderman, M.H., Am. J. Med. 113, 208-214 (2002)].

Los anticoagulantes, concretamente sustancias para inhibir o prevenir la coagulación sanguínea, que son conocidos de la técnica anterior tienen diversas desventajas, que son a menudo graves. Como consecuencia, en la práctica un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficaz de trastornos tromboembólicos es muy difícil e insatisfactorio.

En la terapia y profilaxis de trastornos tromboembólicos, se hace uso en primer lugar de heparina, que se administra por vía parenteral (intravenosa o subcutánea). Debido a las propiedades farmacocinéticas más favorables, actualmente se prefiere cada vez más heparina de bajo peso molecular. Puesto que la heparina inhibe una pluralidad de factores de la cascada de coagulación sanguínea al mismo tiempo, la acción es no selectiva. Además, existe un alto riesgo de hemorragia.

Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de vitamina K. Estos incluyen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, y especialmente compuestos tales como warfarina, fenprocumón, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben la síntesis de diversos productos de ciertos factores de coagulación dependientes de vitamina K en el hígado de manera no selectiva. Sin embargo, debido al mecanismo de acción, el inicio de la acción es muy lento (latencia hasta el inicio de la acción de 36 a 48 horas). Es posible administrar los compuestos por vía oral, sin embargo, debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico, son necesarios un ajuste y control individuales del paciente que consumen tiempo.

Últimamente, se ha descrito un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento y la profilaxis de trastornos tromboembólicos. Este nuevo enfoque

- terapéutico se dirige a inhibir el factor Xa [véanse los documentos WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* **1999**, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents", *Drugs Fut.* **2002**, 27, 669-683; H.A. 5 Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning", *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" *Drugs Fut.* **2003**, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy", *Annu. Rev. Med.* **2005**, 56, 63-77]. Se ha mostrado que, en modelos 10 animales, diversos compuestos tanto peptídicos como no peptídicos son eficaces como inhibidores del factor Xa.

En general, la administración oral es la vía de administración preferible de un fármaco, y es deseable un régimen de dosificación menos frecuente. En particular, se prefiere una administración oral una vez al día debido a la 15 conveniencia favorable para el paciente y por razones de cumplimiento. Sin embargo, este objetivo es a veces difícil de conseguir dependiendo del comportamiento específico y de las propiedades de la sustancia fármaco, especialmente su semivida de concentración plasmática. "Semivida" es el tiempo que lleva a la concentración plasmática o a la cantidad de fármaco en el 20 cuerpo a reducirse en un 50% (Goodman y Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 7ª edición, Macmillan Publishing Company, Nueva York, 1985, p. 27).

Cuando la sustancia fármaco se administra a no más de una cantidad terapéuticamente eficaz, que se prefiere habitualmente para minimizar la 25 exposición del paciente a esa sustancia fármaco para evitar efectos

secundarios potenciales, el fármaco debe administrarse aproximadamente cada semivida (véase, por ejemplo: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer en "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3ª edición, Lea and Febiger, Filadelfia, 1995, pág.83).

- 5 En el caso de administración de múltiples dosis, la concentración plasmática diana (aproximadamente estado estacionario) puede alcanzarse después de 3 a 5 semividas (Donald J. Birkett en "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p. 20). En estado estacionario, las concentraciones de fármacos que aumentan y disminuyen durante cada
- 10 intervalo interdosis se repiten idénticamente en cada intervalo interdosis (Goodman y Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 7ª edición, Macmillan Publishing Company, Nueva York, 1985, p. 28).

- Sorprendentemente, se ha encontrado recientemente en pacientes con medicación frecuente que la administración oral una vez al día de un inhibidor
- 15 directo del factor Xa con un tiempo de semivida de concentración plasmática de 10 horas o menos mostraba eficacia comparado con terapia estándar, y al mismo tiempo era tan eficaz como después de administración dos veces al día (bid).

- Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento de
- 20 tratamiento de un trastorno tromboembólico que comprende administrar un inhibidor directo del factor Xa no más de una vez al día durante al menos cinco días consecutivos en una forma de dosificación oral a un paciente necesitado de ello, en el que dicho inhibidor tiene una semivida de concentración plasmática de 10 horas o menos cuando se administra por vía oral a un
- 25 paciente humano.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una forma de dosificación oral de un inhibidor directo del factor Xa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico administrado una vez al día durante al menos cinco días consecutivos, en el que dicho
5 inhibidor tiene una semivida de concentración plasmática de 10 horas o menos cuando se administra por vía oral a un paciente humano.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida (I), un inhibidor directo de bajo peso molecular
10 administrable por vía oral del factor de coagulación sanguínea Xa (véase WO-A 01/47919, cuya descripción se incluye en la presente memoria a modo de referencia) como ingrediente activo.

El compuesto (I) es un inhibidor directo del factor Xa competitivo dirigido a sitio activo [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S.
15 Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub, *J. Thromb. Haemost.*, **2005**, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x]. (I) actúa directamente sobre el factor Xa, lo que significa independientemente de un cofactor (tal como la antitrombina III, el cofactor de heparinas). El efecto antitrombótico se atribuye a la inhibición del factor Xa.

20 Además, (I) se une al sitio activo del factor Xa en las cavidades S1 y S4 [S. Roehrig *et al.*, "228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto de 2004, MEDI-156].

Para (I) se ha demostrado una semivida de concentración plasmática de 4-6 horas en estado estacionario en seres humanos en un estudio de escalado
25 de múltiples dosis (D. Kubitza *et al.*, "Multiple dose escalation study

investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects”, *Blood* 2003, 102: resumen 3004).

5 En un estudio clínico en pacientes sometidos a sustitución total de cadera (STC), la eficacia de (I) se mide por la aparición de trombosis de venas profundas (TVP) después de cirugía de STC. Según la “Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy” (*Chest* 2001, 119: 132S-175S), la tasa de TVP (prevalencia) después de cirugía de STC es la siguiente:

	Prevalencia (%)	(Intervalo de confianza del 95%)
Placebo	54,2	(50-58)
Heparina a dosis baja	30,1	(27-33)
HBPM*	16,1	(15-17)

*HBPM= heparina de bajo peso molecular

10 Después de 7 a 9 días de administración una vez al día de 30 mg de (I) a 73 pacientes sometidos a cirugía de STC, se ha observado una tasa de TVP de 12,3% (el comparador HBPM fue de 16,8%). La administración de (I) fue también segura y bien tolerada.

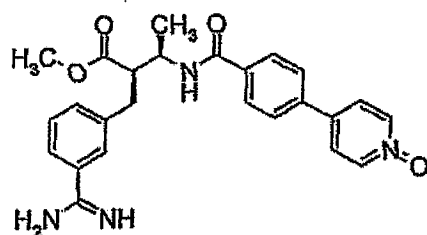
15 La dosis una vez al día de (I) se comparó también con diferentes dosis de (I) que se han administrado dos veces al día (bid). Comparando las dosis diarias totales administradas, podría demostrarse también que, después de una administración una vez al día, la eficacia por un lado y la hemorragia grave, un efecto secundario esperado por otro lado, coinciden bien con los efectos esperados después de la administración dos veces al día (para una discusión
20 de los detalles adicionales véase la parte experimental).

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica envasada que comprende un envase que contiene un comprimido de liberación rápida que comprende 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, conteniendo
5 dicho envase adicionalmente instrucciones para el uso de dicho comprimido de liberación rápida para tratar un trastorno tromboembólico.

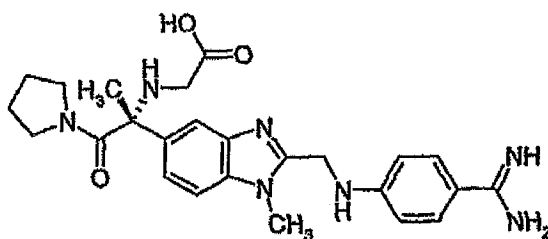
En una realización preferida, dicha composición farmacéutica envasada comprende un envase que contiene un comprimido de liberación rápida que comprende 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-
10 5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, conteniendo dicho envase adicionalmente instrucciones para administrar dicho comprimido de liberación rápida a una frecuencia de una vez al día.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a uno de los siguientes compuestos:

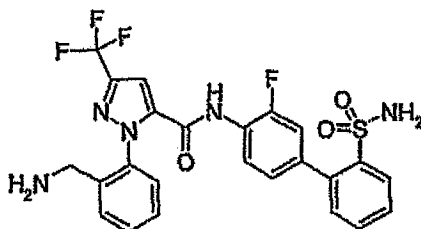
- 15 • **AX-1826** [S. Takehana *et al.*, *Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, 82 (supl. 1), 213P; T. Kayahara *et al.*, *Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, 82 (supl. 1), 213P].
- 20 • **HMR-2906** ["XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis", Washington D.C., EE.UU., 14-21 de agosto de **1999**; "Generating greater value from our products and pipeline", Aventis SA Company Presentation, 5 de febrero de **2004**].
- **Otamixabán (FXV-673, RPR-130673)** [V. Chu *et al.*, *Thrombosis Research* **2001**, 103, 309-324; K.R. Guertin *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1671-1674]



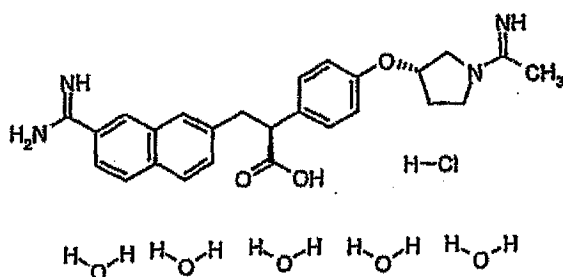
- **BIBT-986 (profármaco: BIBT-1011)** [American Chemical Society- 226th National Meeting, New York City, NY, EE.UU, 2003]



- 5 • **DPC-602** [J.R. Pruitt *et al.*, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313]



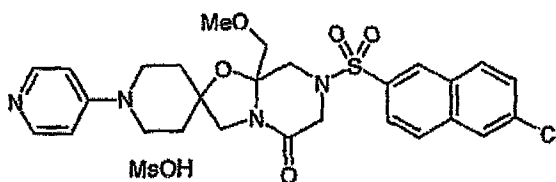
- **DX-9065a** [T. Nagahara *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1200-1207]



- **DU-176b** [Y. Morishima *et al.*, *Blood* 2004, 104, 11, ASH 2004 (resumen

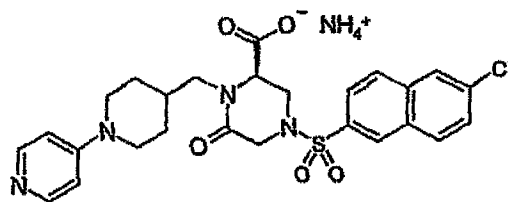
1862); T. Fukuda *et al.*, Blood **2004**, 104, 11, ASH 2004 (resumen 1852);
T. Furugohri *et al.*, Blood **2004**, 104, 11, ASH 2004 (resumen 1851)].

- **813893** [Proteinase Inhibitor Design- Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (part I), London].
- 5 • **KFA-1982 (profármaco de KFA-1829)** [T. Koizumi *et al.*, *Journal of Thrombosis and Hemostasis* **2003**, 1 supl. 1, P2022].
- **M-55532** [H. Nishida *et al.*, "228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto de **2004**, MEDI-251; H. Nishida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 406-412, idem 459-462]

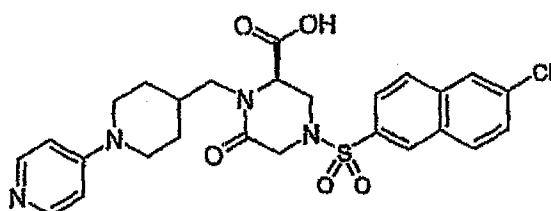


10

- **M-55555** [H. Nishida *et al.*, "16th Int Symp Med Chem", Bolonia, 18-22 de septiembre de **2000**, resumen PA-125]

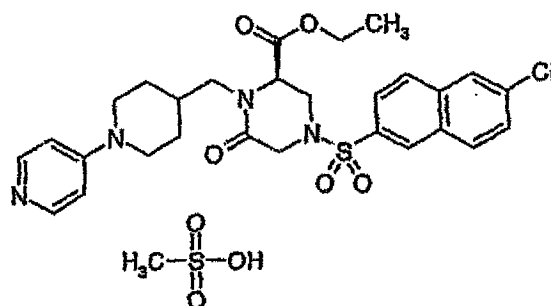


- **M-55551** [H. Nishida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1187-1194]

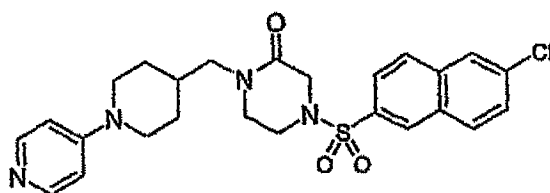


15

- **M-55190** [H. Nishida *et al.*, "16th Int Symp Med Chem", Bolonia, 18-22 de septiembre de 2000, resumen PA-125]

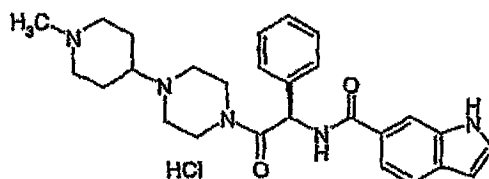


- **M-55113** [H. Nishida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1237-1244]



5

- **LY517717** [S. Young, "Medicinal Chemistry - 12th RSC-SCI Symposium", 7-10 de septiembre de 2003, Cambridge, RU, M. Wiley *et al.*, "228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto de 2004, MEDI-252 y 254]



10

- **YM-150** [Research and development pipeline. Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Company World Wide Web site, 11 de febrero de 2004].

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a inhibidores directos del factor Xa dirigidos al sitio activo que se unen al sitio

activo del factor Xa en las cavidades S1 y S4 como hace (I). Dicho modo de unión se reseña también para compuestos citados en las siguientes referencias, cuya descripción, preferiblemente los compuestos dados a conocer en los mismos, se incluye en la presente memoria a modo de referencia:

- 5 • M. Nazare *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4191-4201; *idem* 2801-2805; Y.-M. Choi-Sledeski *et al.*, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 681-690;
- M. Adler *et al.*, *Biochemistry* 2002, 41, 15514-15523; Y.L. Chou *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 507-511;
- M.L. Quan *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, online ASAP jm0497949;
- 10 DPC602: J.R. Pruitt *et al.*, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313; DPC 423: D.J.P. Pinto *et al.*, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 566-578;
- N. Haginoya, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5167-5182;
- S. Young, "Medicinal Chemistry - 12th RSC-SCI Symposium", 7-10 de septiembre de 2003, Cambridge, RU; M. Wiley *et al.*, "228th ACS National Meeting", Filadelfia, 22-26 de agosto de 2004, MEDI-252 y 254;
- 15 • W.W.K.R. Mederski *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3763-3769;
- P. Zhang *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 983-987, *idem* 989-993;
- 20 • H. Nishida *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 406-412, *idem* 459-462;
- J.A. Willardsen *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4089-4099.

Con los fines de la presente invención como se dan a conocer y se describen en la presente memoria, los siguientes términos y abreviaturas se definen de la siguiente manera.

- 25 El término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico y/o profiláctico

de trastornos tromboembólicos.

El término "inhibidor directo del factor Xa" significa un inhibidor que actúa directamente sobre el factor Xa independientemente de un cofactor (tal como antitrombina III, el cofactor de heparinas). El efecto antitrombótico se atribuye en la presente memoria a la inhibición del factor Xa.

El término "trastornos tromboembólicos" incluye en particular trastornos como el espectro de síndromes coronarios agudos, como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) (también conocido como IM con onda Q), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) (también conocido como IM sin onda Q) y angina inestable (AI), así como angina de pecho estable, reoclusiones y reestenosis vasculares después de angioplastia o bypass aortocoronario, trastornos de oclusión arterial periférica, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas, trombosis renal, ataques isquémicos transitorios y apoplejía, inhibición del crecimiento tumoral y del desarrollo de metástasis, tratamiento de coagulación intravascular diseminada (CID) y el denominado "síndrome de la clase turista", especialmente en pacientes con riesgo de trombosis venosa, enfermedades ateroscleróticas, enfermedades inflamatorias, como enfermedades reumáticas del sistema musculoesquelético, enfermedad de Alzheimer, inhibición de la degeneración macular de la vejez, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares.

Se incluyen también trastornos derivados de tromboembolia cardiogénica, por ejemplo enfermedades isquémicas cerebrales, apoplejía, embolia sistémica y ataques isquémicos, especialmente en pacientes con arritmia aguda, intermitente o persistente del corazón, tal como fibrilación

auricular o cardioversión adjunta, o en pacientes con enfermedad cardíaca valvular o válvulas cardíacas artificiales.

Además, se incluyen también trastornos derivados de complicaciones tromboembólicas que pueden surgir en pacientes con anemia hemolítica
5 microangiopática, circulación extracorpórea tal como hemodiálisis o válvulas cardíacas protésicas, así como de complicación tromboembólica, por ejemplo tromboembolia venosa, en pacientes de tumor, en particular en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia o radioterapia.

Se prefiere el tratamiento del espectro de síndromes coronarios agudos
10 como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y angina inestable, reoclusiones después de angioplastia o bypass aortocoronario, trastornos de oclusión arterial periférica, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas, ataques isquémicos transitorios y apoplejía.

15 Se prefiere particularmente el tratamiento del espectro de síndromes coronarios agudos como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y angina inestable, reoclusiones después de angioplastia o bypass aortocoronario, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas y
20 apoplejía.

El término "formas de dosificación orales" se utiliza en un sentido general para referirse a productos farmacéuticos administrados por vía oral. Se reconoce por los expertos en la técnica que las formas de dosificación oral incluyen formas tales como formulaciones líquidas, gránulos, cápsulas de
25 gelatina, cápsulas de gelatina dura o saquitos rellenos con gránulos, y

AT
47

comprimidos que liberan el compuesto activo rápidamente o de manera modificada.

Se prefieren los comprimidos, en particular comprimidos que liberan rápidamente el compuesto activo. En el contexto de la presente invención, los comprimidos de liberación rápida son en particular aquellos que, según el
5 procedimiento de liberación USP que utiliza un aparato 2 (paletas), tienen un valor de Q (30 minutos) del 75%.

Se prefieren muy particularmente comprimidos de liberación rápida que contienen 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-
10 il)metil)-2-tiofenocarboxamida como ingrediente activo. La preparación de dichos comprimidos se describe, por ejemplo, en el documento PCT/04/01289, ^{PCT/EP2004/01289 → WO 05/60940} ^{WO 06-49493} cuya descripción se incluye en la presente memoria a modo de referencia.

La cantidad de ingrediente activo en la formulación dependerá de la gravedad de la afección y del paciente que se está tratando, así como del
15 compuesto empleado. En el caso de (I) como ingrediente activo, puede administrarse una dosis de 1 a 100 mg, preferiblemente 2 a 50 mg, de modo particularmente preferido 5 a 30 mg.

El término "una vez al día" es bien conocido por los expertos en la técnica y significa la administración del fármaco una vez al día, e incluye la
20 administración de una forma de dosificación así como la administración de dos o más formas de dosificación simultánea o consecutivamente en un periodo de tiempo corto.

En una realización preferida, se administra una forma de dosificación oral una vez al día.

25 La invención se ilustra, pero en modo alguno se limita, mediante el

siguiente ejemplo:

Parte experimental (ensayo clínico)

Ejemplo 1

Este era un estudio de determinación de la dosis para el inhibidor directo
5 del factor Xa (I). El objetivo del estudio era la evaluación de la seguridad,
tolerabilidad y eficacia de (I) a diferentes dosis orales dos veces al día y todos
los días (bid y od) comparado con enoxaparina 40 mg administrada por vía
subcutánea en la prevención de tromboembolia venosa.

Se inscribieron en este estudio 642 pacientes y la duración del
10 tratamiento fue de 7 a 9 días.

Los criterios principales de inclusión en el estudio fueron: hombres de
≥18 años de edad y mujeres postmenopáusicas sometidas a sustitución de
cadera total primaria electiva.

Este era un ensayo prospectivo, aleatorizado, de etiqueta abierta,
15 controlado por un comparador activo, multicéntrico y multinacional diseñado
como un estudio de escalado de dosis de prueba de principio en pacientes
sometidos a sustitución de cadera total primaria electiva.

Los pacientes iban a recibir consecutivamente en cada etapa dosis de (I)
o del fármaco comparador activo, enoxaparina:

- 20
- un grupo recibe 2,5 mg de (I) bid,
 - uno recibe 5 mg de (I) bid,
 - uno recibe 10 mg de (I) bid,
 - uno recibe 20 mg de (I) bid,
 - uno recibe 30 mg de (I) bid,

25

 - y uno recibe 30 mg de (I) od.

Se administró por vía oral (I) en forma de comprimidos de liberación rápida.

Los criterios para evaluación fueron:

- 5 a) El punto final de eficacia primaria fue un punto final compuesto de:
- cualquier trombosis de venas profundas (TVP) (proximal y/o distal),
 - embolia pulmonar no fatal (EP),
 - muerte por cualquier causa.

10 El punto final primario se evaluó 5-9 días después de la cirugía. El análisis del punto final de eficacia primaria se basó solamente en las evaluaciones realizadas por el comité central de asignación, que desconocía la asignación del tratamiento.

- 15 b) El punto final de seguridad principal fue la incidencia de eventos hemorrágicos graves observada después de la primera toma del fármaco de estudio y no más tarde de 2 días después de la última toma del fármaco de estudio. Las hemorragias graves observadas después de este periodo se evaluaron separadamente.

El análisis del punto final de seguridad primario se basó solamente en la clasificación realizada por el comité de seguridad y el comité de hemorragia, desconociendo ambos la asignación del tratamiento.

20 **Resultados:**

El análisis de los datos demográficos puede resumirse de la siguiente manera:

25 Para sujetos en el "análisis válido para seguridad" la edad varió en el intervalo de 30-92 años, peso de 45-150 kg, altura de 145-195 cm e IMC de 17,3-52,7 kg/m².

Para sujetos en el análisis "válido para PP (por protocolo)" la edad varió en el intervalo de 30-92 años, peso de 45-150 kg, altura de 146-195 cm e IMC de 17,3-37,7 kg/m².

a) Resultados de eficacia

- 5 Un tratamiento de 7-9 días con (I) utilizando un intervalo amplio de dosis de 12 veces [2,5 a 30 mg bid correspondiente a dosis diarias totales de 5 a 60 mg de (I)] previno la tromboembolia venosa (TEV) en sujetos adultos sometidos a sustitución de cadera electiva comparado con enoxaparina, confirmando así la prueba de principio de (I) en esta indicación.
- 10 La reducción de las tasas de incidencia de TEV (punto final compuesto primario que comprende TVP, EP y muerte) por (I) era dependiente de la dosis en el intervalo de 2,5 a 20 mg bid, reduciéndose las tasas de incidencia desde 22,2% a 10,2%, comparado con 16,8% en el grupo de enoxaparina. La tasa de incidencia en el grupo de dosis od de 30 mg fue de 15,1% (Tabla 1-1).
- 15 Basándose en las dosis diarias totales, la dosis una vez al día de 30 mg se ajusta bien a la dependencia de la dosis observada en el intervalo de 2,5 a 20 mg bid, que corresponde a dosis diarias totales de 5 a 40 mg.

45

Tabla 1-1: Tasa de incidencia del punto final de eficacia primaria y sus componentes individuales (población PP)				
	Dosis (I)	Dosis (I)	Dosis (I)	Dosis (I)
	2,5 mg bid	5 mg bid	10 mg bid	30 mg od
	(N= 63)	(N= 63)	(N= 55)	(N= 73)
Eficacia primaria, punto final compuesto [n(%)]	14 (22,2%)	15 (23,8%)	11 (20,0%)	11 (15,1%)
	Dosis (I)	Dosis (I)	Enoxaparina	
	20 mg bid	30 mg bid	40 mg od	
	(N= 59)	(N= 46)	(N= 107)	
Eficacia primaria, punto final compuesto [n (%)]	6 (10,2%)	8 (17,4%)	18 (16,8%)	

Sumario: Los datos anteriores demuestran claramente la eficacia de la administración od de (I), es decir, menor aparición de eventos del punto final compuesto, concretamente menos casos de TVP, EP o muerte comparado con afecciones no tratadas, y en el intervalo de terapia estándar. Además, sorprendentemente la administración od está perfectamente en consonancia con la administración bid.

b) Resultados de seguridad:

El número de eventos hemorrágicos graves postoperatorios aumentó al aumentar las dosis de (I), indicando una respuesta a la dosis monótona (tabla 1-2). Sin embargo, es importante observar que no hubo hemorragias fatales ni hemorragias en órganos críticos, ni hemorragias clínicamente significativas que no pudieran tratarse. La mayoría de las hemorragias consideradas como

46
46

graves estaban relacionadas con el sitio quirúrgico y no se reseñaron complicaciones de curación de heridas en estos sujetos.

Basándose en las dosis diarias totales, la dosis una vez al día de 30 mg se ajusta muy bien a la dependencia de la dosis observada en el intervalo de 5 2,5 a 30 mg bid, que corresponde a dosis diarias totales de 5 a 60 mg.

Tabla 1-2: Tasas de incidencia de eventos hemorrágicos postoperatorios (población de seguridad)				
	Dosis (I)	Dosis (I)	Dosis (I)	Dosis (I)
	2,5 mg bid	5 mg bid	10 mg bid	30 mg od
	(N= 76)	(N= 80)	(N= 68)	(N= 88)
Cualquier evento hemorrágico grave [n(%)]	0 (0,0%)	2 (2,5%)	2 (2,9%)	4 (4,5%)
	Dosis (I)	Dosis (I)	Enoxaparina	
	20 mg bid	30 mg bid	40 mg od	
	(N= 77)	(N= 74)	(N= 162)	
Cualquier evento hemorrágico grave [n(%)]	5 (6,5%)	8 (10,8%)	0 (0,0%)*	

*para HBPM en estudios similares, se han observado tasas de hemorragia grave de 1,5-5,3% ("Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy", Chest 2001; 119: 132S-175S).

10 **Sumario:** Los datos anteriores demuestran claramente la seguridad de la administración od de (I). La aparición de cualquier evento hemorrágico grave es baja, aproximadamente en el intervalo de la terapia estándar, y de nuevo perfectamente en consonancia con los resultados de la administración bid.

A
47

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno tromboembólico que comprende administrar un inhibidor directo del factor Xa no más de una vez al día durante al menos cinco días consecutivos en una forma de dosificación oral a un paciente necesitado de ello, en el que dicho inhibidor tiene una semivida de concentración plasmática de 10 horas o menos cuando se administra por
- 10 vía oral a un paciente humano.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se administra una forma de dosificación.
- 15 3. El uso de una forma de dosificación oral de un inhibidor directo del factor Xa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico administrado una vez al día durante al menos cinco días consecutivos, en el que dicho inhibidor tiene una semivida de concentración plasmática de 10 horas o menos cuando se administra por vía oral a un
- 20 paciente humano.
4. El procedimiento o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el trastorno tromboembólico es infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
- 25 (NSTEMI), angina inestable, reoclusión después de angioplastia o bypass

aortocoronario, embolias pulmonares, trombosis de venas profundas o apoplejía.

5. El procedimiento o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
5 en el que la forma de dosificación oral es un comprimido de liberación rápida.

6. El procedimiento o uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
en el que el inhibidor directo del factor Xa es 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida.

10

7. Una composición farmacéutica envasada que comprende un envase que
contiene un comprimido de liberación rápida que comprende 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-
tiofenocarboxamida, conteniendo dicho envase adicionalmente instrucciones
15 para uso de dicho comprimido de liberación rápida para tratar un trastorno
tromboembólico.

8. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 7, que
comprende un envase que contiene un comprimido de liberación rápida que
20 comprende 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, conteniendo dicho envase adicionalmente
instrucciones para administrar dicho comprimido de liberación rápida a una
frecuencia de una vez al día.

25 WPC14033 / ID.104741

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/00 A61K31/5377 A61P7/02 A61P9/10

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 A61P

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application paragraphs [0003], [0008] - [0011], [0356], [0366], [0367], [0373]; claims 10-15; example 44 ----- -/-	1-8

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 2006

Date of mailing of the International search report

04/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paul Soto, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000431

50
50

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 811a, XP009050847 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 cited in the application abstract	1-8
X	KUBITZA DAGMAR ET AL: "Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 813a, XP009050848 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 abstract	1-8

JH
57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/000431

Box 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.: 1, 2, 4-6 (industrial applicability)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1, 2, 4-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), 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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/000431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003153610	A1	14-08-2003	AT 289605 T 15-03-2005
		AU 775126 B2 15-07-2004	
		AU 2841401 A 09-07-2001	
		AU 2004218729 A1 04-11-2004	
		BG 106825 A 28-02-2003	
		BR 0017050 A 05-11-2002	
		CA 2396561 A1 05-07-2001	
		CN 1434822 A 06-08-2003	
		CZ 20022202 A3 13-11-2002	
		DE 19962924 A1 05-07-2001	
		EE 200200341 A 15-10-2003	
		WO 0147919 A1 05-07-2001	
		EP 1261606 A1 04-12-2002	
		ES 2237497 T3 01-08-2005	
		HR 20020617 A2 31-12-2004	
		HU 0203902 A2 28-03-2003	
		JP 2003519141 T 17-06-2003	
		JP 2005068164 A 17-03-2005	
		MA 25646 A1 31-12-2002	
		MX PA02006241 A 28-01-2003	
		NO 20023043 A 14-08-2002	
		NZ 519730 A 25-02-2005	
		PL 355665 A1 04-05-2004	
		PT 1261606 T 29-07-2005	
		SK 9082002 A3 01-04-2003	
		TR 200201636 T2 21-10-2002	
		TR 200401314 T2 23-08-2004	
		TW 226330 B 11-01-2005	
		UA 73339 C2 15-10-2002	
		ZA 200204188 A 27-05-2003	

52

84
53

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-078144-00000-0000

Fecha: 2007-07-31 16:51:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 55,375
FECHA : JULIO 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767480	09/07/2007	43,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	243,000.00
		TOTAL :	\$ 243,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 14033-841-0487

54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-078144-00000-0000

Fecha: 2007-07-31 16:51:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 55,376
FECHA : JULIO 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767480	09/07/2007	43,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	243,000.00
		TOTAL :	\$ 243,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

14033-841-0487



No. 07-078144- -00000-0000

Fecha: 2007-07-31 16:51:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 55

cio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha _____

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

17
56

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	7 78144
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/00431
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12518

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 OCT. 2007
adpall