



No. 13-251310- -00000-0000

Fecha: 2013-10-23 11:48:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMULACIONES DE OTAMIXABAN CON ESTABILIDAD MEJORADA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-251310- -00000-0000 Fecha: 2013-10-23 11:48:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 44 dicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/055361	Fecha 2012/03/27
Publicación Internacional No.		WO 2012/130819 A1	Fecha 2012/10/04
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
FORMULACIONES DE OTAMIXABAN CON ESTABILIDAD MEJORADA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 031/4418, A61K 047/012, A61P 007/002			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		54 rue La Boétie, 75008 París, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		París	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	Francia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KAMM		Walter	Alemán
2. BUSSEMER		Till	Alemán
3. ANDERT		Doris	Alemana
4. KÜHN		Bernd	Alemán
5. TODT		Ernst-Josef	Alemán
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Alemania		Frankfurt am Main	c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
2. Alemania		Frankfurt am Main	c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
3. Alemania		Frankfurt am Main	c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
4. Alemania		Frankfurt am Main	c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
5. Alemania		Frankfurt am Main	c/o Sanofi Aventis Deutschland Gmbh, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
EUROPA		EP	11305347.4
U.S.A.		US	61/499,941
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2011/03/29			
2011/06/22			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-103762 No. 13-105481	Fecha: 2013/10/15 Fecha: 2013/10/18
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TPA23555CSJ</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>32</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>14</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por cuatro (4) reivindicaciones adicionales a 10 por \$120.000.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 October 2012 (04.10.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/130819 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/055361

(22) International Filing Date:

27 March 2012 (27.03.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11305347.4 29 March 2011 (29.03.2011) EP
61/499,941 22 June 2011 (22.06.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SANOVI**
[FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KAMM, Walter**
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). **BUSSEMER, Till** [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). **ANDERT, Doris** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
KÜHN, Bernd [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **TODT, Ern-
st-Josef** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **THEN, Johann**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K
801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: OTAMIXABAN FORMULATIONS WITH IMPROVED STABILITY

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising methyl (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)methyl]benzyl}-3-[[4-(1-oxidopyridin-4-yl)benzoyl]amino]butanoate or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable acidic reacting compound or to an aqueous solution or dispersion of the composition as well as a process for the preparation of the same, methods of using such compositions to treat subjects suffering from conditions which can be ameliorated by the administration of an inhibitor of Factor Xa.



WO 2012/130819 A1

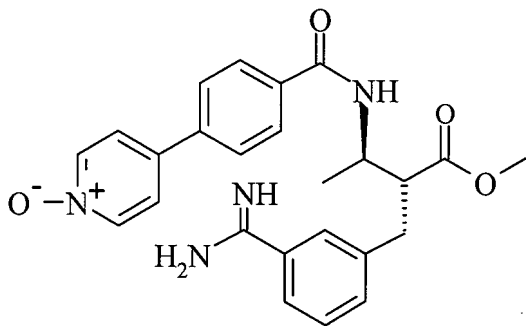
FORMULACIONES DE OTAMIXABAN CON ESTABILIDAD MEJORADA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable, o a una solución o dispersión acuosa de dicha composición, así como a un procedimiento para la preparación de la misma, a métodos para utilizar dichas composiciones para tratar a sujetos que padecen enfermedades que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor del Factor Xa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}-butanoato de metilo (número CAS 193153-04-7) tiene la denominación común internacional Otamixaban y presenta la estructura ilustrada en la fórmula I:



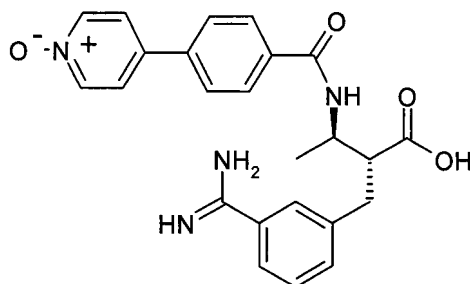
Fórmula I

El uso de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo en la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que sufre, o es susceptible de sufrir, enfermedades que pueden mejorar por la administración de un inhibidor del Factor Xa está descrito en el documento WO97/24118.

El Factor Xa es la penúltima enzima en la cascada de coagulación. El Factor Xa (fXa) es una serina proteasa crítica situada en la confluencia de las rutas intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación sanguínea. El FXa cataliza la conversión de protrombina a trombina a través del complejo protrombinasa. Su papel singular en la generación de trombina, acoplado con sus efectos potenciadores de la formación de coágulos, le convierten en una diana atractiva para la intervención terapéutica.

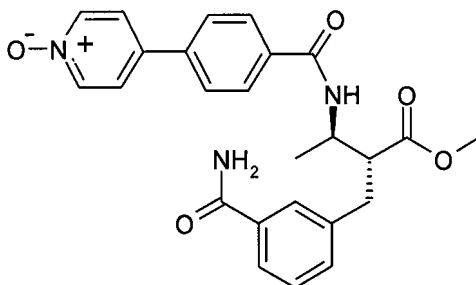
Tanto el Factor Xa libre como el Factor Xa integrado en el complejo de protrombinasa (Factor Xa, Factor Va, calcio y fosfolípido) son inhibidos por el otamixaban. La inhibición del Factor Xa se obtiene mediante la formación directa de un complejo entre el inhibidor y la enzima y, por lo tanto, es independiente del cofactor plasmático antitrombina III. La inhibición eficaz del factor Xa se logra mediante la administración del compuesto por perfusión intravenosa continua, por administración intravenosa de bolos o por cualquier otra ruta parenteral, de tal modo que se alcance el efecto deseado de evitar la formación de trombina inducida por el factor Xa a partir de protrombina. Los experimentos *in vivo* han demostrado que el otamixaban es muy eficaz en modelos de trombosis de roedores, caninos y porcinos. Además, hallazgos clínicos recientes indican que el otamixaban es eficaz, seguro y bien tolerado en los seres humanos y por lo tanto tiene un potencial considerable para el tratamiento del síndrome coronario agudo (K.R. Guertin and Yong-Mi Choi; 2007; Current Medicinal Chemistry, Vol.14, N° 23; p. 2471-2481). Los hallazgos clínicos en un ensayo clínico de determinación de la dosis indican que el otamixaban redujo los fragmentos de protrombina 1 + 2 significativamente más que la heparina no fraccionada en el régimen de dosis más alta (Cohen et al., Circulation, Vol. 115, N° 20, mayo de 2007, páginas 2642-2651), pero dichos hallazgos clínicos no muestran datos de comparación sobre la edad o la alteración renal. Otros ensayos clínicos demostraron que el otamixaban induce la inhibición dependiente de la dosis, rápida y directa del factor Xa en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable que están tomando su medicación habitual, algunos de los cuales tienen una alteración renal moderada (Hinder et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 80, N° 6, 2006, páginas 691-702).

Se desarrolló una composición farmacéutica para inyección y perfusión de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo para uso en estudios clínicos. Una de las observaciones hechas durante la esterilización terminal (autoclavado) y durante los estudios de estabilidad fue un fuerte aumento de dos degradantes. Uno de dichos degradantes es el ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y tiene la estructura ilustrada en la fórmula II:



Fórmula II

El otro de dichos degradantes es el éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y tiene la estructura ilustrada en la fórmula III:



Fórmula III

En las condiciones de conservación recomendadas se alcanzaron también niveles elevados de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoyl-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico en una composición farmacéutica acuosa que contenía (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo.

Es un objeto de la presente invención encontrar una composición farmacéutica estable a largo plazo para el (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo que no tenga las desventajas de un aumento de las concentraciones de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoyl-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico o de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico que aparezcan durante la esterilización terminal o durante el almacenaje a largo plazo.

Se ha encontrado que la formación de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoyl-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico o de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico durante el almacenaje del fármaco a largo plazo se determina por efectos opuestos:

- Durante el autoclavado, los niveles de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico aumentan de modo significativo con el aumento del pH de la composición farmacéutica líquida, mientras que no se observa ninguna influencia fuerte del pH de la formulación líquida sobre la formación de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoyl-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico durante el autoclavado. En conclusión: Cuanto más bajo es el pH de la composición farmacéutica es mejor!

- Durante el almacenaje a largo plazo, los niveles de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico aumentan de modo significativo con la disminución del pH de la composición farmacéutica líquida, mientras que no se observa ninguna influencia fuerte del pH de la formulación líquida sobre la formación de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoiil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico durante el almacenaje a largo plazo. En conclusión: Cuanto más alto es el pH de la composición farmacéutica es mejor!

Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas líquidas de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un pH inferior a 5 son ventajosas con respecto a limitar el aumento tanto del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico como del éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoiil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico, influenciados de forma opuesta por el autoclavado o el almacenaje a largo plazo.

Un pH inferior a 5 proporciona la clara ventaja de las composiciones farmacéuticas según la invención que son (i) composiciones farmacéuticas estables a largo plazo y (II) soluciones inyectables estériles por autoclavado (esterilización por vapor), que es un método de esterilización, sencillo, económico y seguro.

SUMARIO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica estéril de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable.

Los términos y las expresiones usados aquí tienen los significados definidos en esta memoria descriptiva.

5 "Compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto no tóxico capaz de conferir un pH inferior a 5 a una solución o dispersión acuosa de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil] amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Son compuestos reactivos ácidos ilustrativos, el ácido cítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido adípico, ácido láctico, ácido
10 pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido hialurónico, ácido acetilsalicílico, o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o sales de ácidos minerales tales como dihidrogenofosfato de potasio o aminoácidos como glicina y sus sales o una mezcla de uno o más de dichos
15 compuestos reactivos ácidos. Preferiblemente, el compuesto reactivo ácido es el ácido cítrico.

La cantidad necesaria de un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable para conferir un pH inferior a 5 a una solución o dispersión acuosa de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una
20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, depende del compuesto respectivo y puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo suspendiendo o disolviendo una muestra que contenga aproximadamente 1 mg de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo en aproximadamente 1 mL de agua purificada y añadiendo suficiente compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable
25 hasta que el pH medido en el sobrenadante sea inferior a 5. El pH del sobrenadante se mide con un peachímetro o con un indicador de pH.

"Solución tampón" es una solución acuosa que consiste en una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Tiene la propiedad de que el pH de la solución cambia muy poco cuando se añade a la misma una pequeña cantidad
30 de ácido o base fuerte. Las soluciones tampón se utilizan como un medio de mantener el pH en un valor casi constante en una amplia variedad de aplicaciones químicas.

"Degradante" se refiere a cualquier material derivado de fármacos generado después de la preparación de la composición farmacéutica según la invención. El análisis de las impurezas y degradantes se realiza utilizando técnicas de HPLC en fase inversa sobre
35 muestras, como se conoce en la técnica.

“Dsecación por congelación” conocida también como “lioilización” se refiere a un procedimiento de deshidratación. La desecación por congelación funciona congelando el material y reduciendo después la presión de alrededor y aplicando suficiente calor para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente de la fase sólida a la fase gaseosa.

“i. v.” se refiere a una inyección o perfusión intravenosa y es la administración de sustancias líquidas directamente a una vena. La palabra intravenosa significa simplemente “dentro de una vena”.

“Largo plazo” se refiere a 1 a 3 meses.

“Almacenaje a largo plazo” se refiere al almacenaje de una composición farmacéutica durante 1 a 3 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

“Muy largo plazo” se refiere a 3 a 6 meses.

“Almacenaje a muy largo plazo” se refiere al almacenaje de una composición farmacéutica durante 3 a 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

“mL” se refiere al mililitro, definido como la milésima parte de un litro, y a menudo se denomina también centímetro cúbico, nombre de la unidad derivada del sistema internacional SI.

“Infarto de miocardio sin elevación del ST” se refiere a la definición de Infarto de Miocardio basada en el consenso de ACC/AHA, ESC y WHF; véanse también las Directrices para el diagnóstico y tratamiento de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST; Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660.

“Solución salina normal” o “solución salina isotónica” se refiere a una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, que tiene una osmolaridad de aproximadamente 308 mOsmol/L, que presenta aproximadamente la misma osmolaridad que el plasma sanguíneo.

“Otamixaban” se refiere a la denominación común internacional del (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil] amino}butanoato de metilo.

“Paciente” significa los primates tales como los seres humanos o un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo las ratas, ratones, perros, gatos o cobayas.

“Afección patológica”, se refiere a enfermedades, trastornos o afecciones en un paciente, particularmente aquellos en los que el Factor Xa puede desempeñar un papel.

“pH” es una medida de la acidez o basicidad de una solución. Es aproximado pero no igual al p[H], el logaritmo negativo (base 10) de la concentración molar de los iones hidrógenos disueltos (H⁺). La determinación de pH en una composición farmacéutica sólida según la invención se realiza suspendiendo o disolviendo una muestra que contiene aproximadamente 1 mg de otamixaban de dicha composición farmacéutica en aproximadamente 1 mL de agua purificada. El pH del sobrenadante se determina con un

peachímetro o con un indicador de pH. Se puede medir el pH utilizando o bien indicadores de pH tales como fenolftaleína - en forma de solución o tiras de pH - o utilizando un método potenciométrico. Las tiras son muy útiles cuando se requiere una exactitud de 0,2 a 0,5 unidades de pH. Cuando se requiere una precisión más alta, el peachímetro es el único modo de conseguirlo. En los métodos potenciométricos se mide la diferencia de potencial entre el electrodo de referencia conocido y el electrodo de medida de pH. El potencial del electrodo de pH depende de las actividades de los iones de hidronio. Esta dependencia se describe en la ecuación de Nernst, de este modo una vez que se ha medido el potencial se puede calcular la actividad. Como una primera aproximación la actividad es idéntica a la concentración de iones. El peachímetro es un dispositivo utilizado para las medidas potenciométricas del pH. El peachímetro no es más que un voltímetro preciso, conectado con el electrodo de pH, y con una escala preparada de tal modo que no presenta el potencial medido, sino directamente el valor de pH.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de ácido del compuesto base (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo que sea capaz de ser administrada en composiciones farmacéuticas para uso preclínico y clínico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfámico; y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, benzoato, aminoácidos y similares. Preferiblemente, la sal de adición de ácido se obtiene de un ácido mineral, siendo preferido el ácido clorhídrico.

"RH" se refiere a humedad relativa; la humedad relativa de una mezcla de aire y agua se define como la proporción de la presión parcial del vapor de agua en la mezcla a la presión de vapor saturado del agua a una temperatura prescrita.

"Esterilización" se refiere a cualquier procedimiento que de forma efectiva destruye o elimina los agentes transmisibles tales como hongos, bacterias, virus o formas esporuladas de la composición farmacéutica. La esterilización se puede conseguir por ejemplo mediante la aplicación de calor, compuestos químicos, irradiación, alta presión o filtración o una combinación de los mismos.

"Esterilización por vapor" se refiere a un método ampliamente usado de esterilización por calor en un autoclave. Los autoclaves utilizan comúnmente vapor calentado de 121 °C a 134 °C. Para conseguir la esterilidad, se requiere un tiempo efectivo de mantenimiento de al menos 15 minutos a 121 °C o 3 minutos a 134 °C. Un tratamiento apropiado en autoclave inactivará todos los hongos, bacterias, virus y también las esporas bacterianas, que pueden ser bastante resistentes.

"Esterilización mediante filtración" se refiere a un método generalmente usado para los líquidos que podrían ser deteriorados por el calor, la irradiación o la esterilización química. Un filtro con un tamaño de poro de 0,2 μm separará de modo efectivo las bacterias. Si se deben separar también los virus, se necesita un tamaño de poro mucho más pequeño, alrededor de 20 nm.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar el trastorno o la afección indicada.

"Tonicidad" significa una medida de la presión osmótica (definida por el potencial de agua de las dos soluciones) de dos soluciones que están separadas por una membrana semi-permeable. Se utiliza comúnmente cuando se describe la respuesta de las células vivas sumergidas en una solución externa. Lo mismo que la presión osmótica, la tonicidad es influenciada solamente por los solutos que no pueden cruzar la membrana, ya que solamente estos ejercen una presión osmótica. Los solutos capaces de cruzar libremente la membrana no afectan a la tonicidad porque después de algún tiempo estarán en concentraciones iguales a ambos lados de la membrana.

"Tratar" o "tratamiento" significa cualquier tratamiento incluyendo, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la eliminación de la causalidad de los síntomas sobre una base temporal o permanente, o la prevención o ralentización de la aparición de los síntomas y el avance del trastorno o la afección indicada.

Se ha descrito la síntesis de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo, y se lleva a cabo por métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la Solicitud Internacional WO97/24118 describe métodos de síntesis.

Son ejemplos de compuestos reactivos ácidos los ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido hialurónico, ácido acetilsalicílico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido p-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico o sus sales o una mezcla de uno o más de dichos ácidos orgánicos y sus sales. Otros ejemplos de compuestos reactivos ácidos son los ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácido fosfórico o las sales de los ácidos minerales tales como dihidrogenofosfato de potasio, o los aminoácidos y sus sales o una mezcla de uno o más de dichos ácidos minerales o aminoácidos y sus sales. Preferiblemente, el compuesto reactivo ácido es ácido cítrico o citrato de sodio o una mezcla de ellos.

En otra realización de la invención la adición de un compuesto reactivo ácido al otamixaban crea un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 4,5, o de aproximadamente pH 3,7 a aproximadamente pH 4,3, de aproximadamente pH 3,8 a aproximadamente pH 4,3, o de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 4,2 o de aproximadamente pH 4,0 en la composición farmacéutica según la invención. La determinación de pH se realiza después de tomar una muestra de dicha composición farmacéutica. El pH se determina con un peachímetro o con un indicador de pH.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para inyección que contiene

- 10 a) de 0,1 mg/mL a 60 mg/mL de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato, o de 1,5 mg/mL a 50 mg/mL o de 5 mg/mL a 25 mg/mL,
- b) de 1 mMol/L a 1000 mMol/L de compuesto reactivo ácido o su sal o una mezcla de los mismos, o de 20 mMol a 25 mMol, o de 4 mMol a 6 mMol, y
- 15 c) tiene un pH inferior a 5,0.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene de 0,8 mg/mL a 30 mg/mL de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino) metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato, o de 0,9 mg/mL a 26 mg/mL, o de 0,9 mg/mL a 6 mg/mL. En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que contiene de 2,0 mg/mL a 30 mg/mL de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato, o de 2,0 mg/mL a 25 mg/mL, o de 16 mg/mL a 25 mg/mL o de 3,0 mg/mL a 6 mg/mL.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa en la que se usa una solución tampón como un compuesto reactivo ácido que es capaz de conferir un pH inferior a 5,0 a una solución o dispersión acuosa de la composición de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En esta otra realización la adición de una solución tampón al otamixaban crea un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 5,0, o de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 4,7, o de aproximadamente pH 3,5 a aproximadamente pH 4,6 o de aproximadamente pH 3,6 a aproximadamente pH 4,3, de aproximadamente pH 3,6 a aproximadamente pH 4,2, o de aproximadamente pH 3,6 a aproximadamente pH 4,1 en la composición farmacéutica acuosa.

Los ejemplos ilustrativos de tampones adecuados contienen sustancias tampón tales como ácido cítrico y su sal de sodio o de potasio, ácido fosfórico y su sal de sodio o de potasio o hidrogenofosfato, o fosfato dibásico de sodio, ácido acético y su sal de sodio, ácido

láctico y sus sales, ácido succínico y sus sales, ácido tartárico y sus sales, ácido ascórbico y sus sales, ácido aspártico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, ácido adípico y sus sales, ácido glucurónico y sus sales, o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o sus sales, aminoácidos y sus sales tales como glicina o serina o mezclas de tales sustancias tampón.

5 Son ejemplos preferidos las mezclas de cítrico ácido y citrato de sodio. Son ejemplos de tales mezclas ácido cítrico con citrato de sodio (citrato de monosodio, citrato de di-sodio) y ácido cítrico o dihidrogenofosfato e hidrogenofosfato de potasio.

En otra realización de la invención la concentración de la solución tampón que crea un pH inferior a 5,0 en una composición farmacéutica acuosa es de 1 mMol/L a 1000 mMol/L
10 o de 20 mMol a 25 mMol, o de 4 mMol a 6 mMol.

En otra realización de la invención se puede añadir un ajustador adicional de tonicidad a la preparación farmacéutica líquida según la invención para obtener una solución que presenta una osmolaridad de 260 mOsmol/L a 350 mOsmol/L o de aproximadamente 308 mOsmol/L, que tiene aproximadamente la misma o similar osmolaridad que el plasma sanguíneo.
15

Son ejemplos ilustrativos de ajustadores de la tonicidad sales tales como cloruro de sodio o azúcares tales como glucosa o alcoholes de azúcar tales como manitol. En caso de esterilización por autoclavado se prefieren las sales o alcoholes de azúcar tales como manitol. La concentración de las sales puede ser de 0 mg/mL a 20 mg/mL, dependiendo de la concentración de otamixaban y del compuesto reactivo ácido. La concentración para la glucosa o alcoholes de azúcar como manitol puede ser de 0 mg/mL a aproximadamente 60 mg/mL, dependiendo de la concentración de otamixaban y del compuesto reactivo ácido. La tonicidad de la solución total y la osmolaridad no debe exceder de 260 mOsmol/L a 350 mOsmol/L.
20

Las composiciones farmacéuticas acuosas según la invención se pueden preparar incorporando (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]-butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido en las cantidades respectivas requeridas, al agua con varios de los otros ingredientes enumerados en esta memoria, según se requiera, seguido por el mezclado durante un tiempo apropiado.
25
30

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica estéril de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable en una solución o una dispersión acuosa de la composición.

35 En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa estéril de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]-

butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable y agua a un pH inferior a 5,0, o a una dispersión de la composición.

Una composición farmacéutica estéril se puede preparar por esterilización de la composición farmacéutica según la invención. La esterilización se refiere a cualquier procedimiento que de forma efectiva destruye o elimina los agentes transmisibles tales como hongos, bacterias, virus o formas esporuladas de la composición farmacéutica. La esterilización se puede conseguir mediante aplicación de calor, compuestos químicos, irradiación, alta presión o filtración. La esterilización por vapor es un método preferido de esterilización y se refiere a un método de esterilización por calor en un autoclave. Los autoclaves utilizan comúnmente vapor calentado de 121 °C a 134 °C. Para conseguir la esterilidad, se requiere un tiempo de mantenimiento de al menos 15 minutos a 121 °C o 3 minutos a 134 °C. Se puede necesitar un tiempo de esterilización adicional para líquidos e instrumentos si los viales con la solución o polvo están adicionalmente empaquetados en capas de tejidos, ya que pueden necesitar más tiempo para alcanzar la temperatura requerida.

La composición farmacéutica líquida estéril según la invención se puede preparar incorporando (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}-butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable, en las cantidades requeridas, al agua, y opcionalmente con varios de los otros ingredientes enumerados en esta memoria, si se requiere, seguido por esterilización. La esterilización se puede conseguir mediante aplicación de calor, compuestos químicos, irradiación, alta presión o filtración.

Generalmente, las dispersiones se pueden preparar incorporando el (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo esterilizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión y los otros ingredientes enumerados aquí.

Los polvos para inyecciones o perfusiones son sustancias o mezclas de sustancias, sólidas, estériles que incluyen el (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable, distribuidas en sus envases finales y que, cuando se agitan con el volumen prescrito de un líquido estéril prescrito forman rápidamente soluciones límpidas y prácticamente exentas de partículas. Después de disolución, los polvos cumplen los requisitos de las inyecciones o de las perfusiones. La mezcla de las sustancias se puede realizar utilizando cualquiera de los métodos de mezclado conocidos en la técnica.

Los productos liofilizados para uso parenteral se consideran como polvos para inyecciones o perfusiones.

Para proporcionar las composiciones de otamixaban y de compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable en formas sólidas, se pueden mezclar como polvos el otamixaban y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros componentes de la composición farmacéutica según la invención. Este mezclado se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de los métodos de mezclado conocidos en la técnica. El mezclado se realiza preferiblemente utilizando un mezclador de alto cizallamiento, un mezclador de tipo V (u otro mezclador de doble cubierta), un mezclador de contenedor o un agitador-mezclador Turbula. El mezclado se realiza típicamente durante un tiempo suficiente para asegurar la mezcla completa. Una vez que se ha hecho la mezcla se prepara la forma sólida por procedimientos conocidos en la técnica.

En el caso de polvos estériles para la preparación de composiciones farmacéuticas estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir la técnica de secado en vacío y secado por congelación que puede dar un polvo del (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)-metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable y opcionalmente además cualquiera de los ingredientes adicionales enumerados aquí tales como los de la solución de los mismos previamente esterilizada por filtración o la solución de los mismos esterilizada por vapor. Se puede conseguir la esterilización del polvo preparado mediante la aplicación de calor, compuestos químicos o irradiación. La esterilización por vapor es un método preferido de esterilización y se refiere a un método de esterilización por calor en un autoclave. El polvo se esteriliza en un vial o vehículo apropiado.

El polvo estéril se puede conservar hasta que se prepare una solución inyectable estéril añadiendo un disolvente pre-esterilizado apropiado tal como agua seguido por el mezclado de la composición. Es posible también añadir un disolvente pre-esterilizado apropiado y almacenar la composición farmacéutica líquida preparada.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para inyección que contiene un nivel máximo de la impureza ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico que no excede de aproximadamente 8,0 % después de almacenaje a largo plazo. En algunas realizaciones, el nivel máximo de la impureza ácido (2*R*,3*R*)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico es de 0,3 % a 4,0 %, o de 0,4 % a 3,0 %, o de 0,4 % a 1,8 %, o de 0,4 % a 0,8 %, o de 0,43 % a 0,7 %.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para inyección que contiene un nivel máximo de la impureza éster metílico del ácido

(2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico que no excede de aproximadamente 5,0 % después de almacenaje a largo plazo. En algunas realizaciones, el nivel máximo de la impureza éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico es de 0,7 % a 4,5 %, o de 0,8 % a 4,0 %, o de 0,9 % a 3,5 %, o de 1,2 % a 2,2 %, o de 1,4 % a 2,0 %.

En otra realización la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para inyección que contiene un nivel máximo de impurezas totales que no excede de aproximadamente 13 %. En algunas realizaciones, el nivel de impurezas totales es de 1,0 % a 8,5 %, o de 1,1 % a 8,0 %, o de 1,3 % a 6,0 %, o de 1,6 % a 4,0 %, o de 1,8 % a 3,5 %.

Las cantidades relativas de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo y el contraion ácido en sus sales pueden variar y dependen, por ejemplo, del ácido particular seleccionado y de los métodos empleados en la preparación de las sales. Preferiblemente, las sales de la presente invención comprenden aproximadamente un equivalente de ácido por aproximadamente cada equivalente de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]-amino]butanoato de metilo.

Las sales de adición de ácido de (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo se pueden preparar disolviendo la base libre en solución acuosa o solución acuosa-alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado o a los que se añade el ácido apropiado, y aislando la sal mediante la evaporación de la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso se puede separar la sal directamente y/o se puede obtener por concentración de la solución.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para inhibir el Factor Xa. Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una afección patológica que puede ser modulada por inhibición de la producción de Factor Xa.

Los ejemplos de afecciones patológicas que pueden ser tratadas con las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, infarto de miocardio agudo (AMI), infarto de miocardio sin elevación de ST, angina inestable, tromboembolia, oclusión aguda de vasos asociada a la terapia trombolítica, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, infarto cerebral, claudicación intermitente y reestenosis.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria, pueden ser útiles, entre otros, para inhibir la coagulación de la sangre en virtud de su capacidad general para inhibir la penúltima enzima en la cascada de la coagulación, el Factor Xa, antes que la trombina.

Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente invención pueden presentar actividades farmacológicas notables de acuerdo con los ensayos descritos en la bibliografía, que incluyen ensayos *in vivo* y ensayos *in vitro*, los últimos de los cuales se cree que se correlacionan con la actividad farmacológica en los seres humanos y otros mamíferos. Por ejemplo, pueden ser inhibidos tanto el Factor Xa libre como el Factor Xa integrado en el complejo de protrombinasa (Factor Xa, Factor Va, calcio y fosfolípido). La inhibición del Factor Xa se puede obtener mediante la formación directa de un complejo entre el inhibidor y la enzima, y, por tanto, es independiente del cofactor plasmático antitrombina III. La inhibición eficaz del Factor Xa se puede lograr administrando la composición farmacéutica según la invención por perfusión intravenosa continua, por administración intravenosa de bolo o por cualquier otra ruta adecuada, de tal modo que se pueda alcanzar el efecto deseado de evitar la formación de trombina inducida por el Factor Xa a partir de protrombina.

Además de su uso en terapia anticoagulante, los inhibidores del Factor Xa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de otras enfermedades en las que la generación de trombina puede tener una función patológica. Por ejemplo, se ha propuesto que la trombina contribuye a la morbilidad y mortalidad de enfermedades crónicas y degenerativas tales como artritis, cáncer, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer, en virtud de su capacidad para regular muchos tipos diferentes de células por la escisión específica y activación de un receptor de trombina de la superficie celular. La inhibición del Factor Xa puede bloquear de forma eficaz la generación de trombina y, por tanto, neutralizar cualquier efecto patológico de la trombina sobre diversos tipos de células.

Los métodos de administración de la composición farmacéutica acuosa inyectable parenteralmente son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición farmacéutica acuosa inyectable se puede administrar intravenosamente en una forma farmacéutica específica. Dicha forma farmacéutica se puede administrar por perfusión intravenosa.

En general en la población adulta, las dosis adecuadas para perfusión de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo pueden variar de 0,07 mg/Kg de peso corporal/h a 0,14 mg/Kg de peso corporal/h. Otras dosis adecuadas pueden variar de 0,08 mg/Kg de peso corporal/h a 0,12 mg/Kg de peso corporal/h. Dicha forma farmacéutica se puede administrar también en una dosis intravenosa en bolo. En general en la población adulta, las dosis adecuadas para perfusión de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo pueden variar de 0,07 mg/Kg de peso corporal a 0,14 mg/Kg de peso corporal. También una dosis adecuada que mantiene el equilibrio entre la seguridad del paciente y la eficacia será

una dosis próxima a 0,1 mg/kg de peso corporal/h después de un bolo i.v. de aproximadamente 0,08 mg/kg de peso corporal.

Dicha forma farmacéutica inyectable se puede administrar con otros fármacos tales como los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, enoxaparina, o clopidogrel. Alternativamente, dicha forma farmacéutica inyectable se puede combinar con diluyentes de la sangre incluyendo, pero sin limitarse a ellos, coumadin, warfarina, o aspirina.

Las composiciones farmacéuticas líquidas inyectables según la invención, se pueden preparar incorporando (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)-benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido o tampón en las cantidades requeridas, al agua, opcionalmente con varios de los otros ingredientes enumerados en esta memoria, si se requiere, seguido por el mezclado durante un tiempo apropiado.

Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener también otros componentes utilizados rutinariamente para formular las composiciones farmacéuticas. Un ejemplo de dichos componentes es la lecitina. Su uso en las composiciones de la invención como agente emulsionante puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 % en peso, y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas de los mismos. Más preferiblemente, los agentes emulsionantes se pueden usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 % en peso. Otros ejemplos de componentes que se pueden usar son conservantes antimicrobianos, tales como ácido benzoico o parabenos; agentes de suspensión, tales como polisorbato 80. La selección de dichos componentes opcionales y su nivel de uso en las composiciones de la invención quedará a criterio del experto en la materia, y se apreciará mejor a partir de los ejemplos de trabajo proporcionados más adelante.

En general, para las composiciones farmacéuticas líquidas pueden ser disolventes adecuados el agua, un aceite adecuado, solución salina, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Se pueden preparar soluciones adecuadas para las composiciones farmacéuticas líquidas disolviendo (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido en el disolvente y, si es necesario, añadiendo sustancias tampón. Se pueden añadir adicionalmente agentes anti-oxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico solos o combinados. Se puede emplear también EDTA de sodio.

Las formas farmacéuticas útiles para la administración de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden ilustrar como sigue:

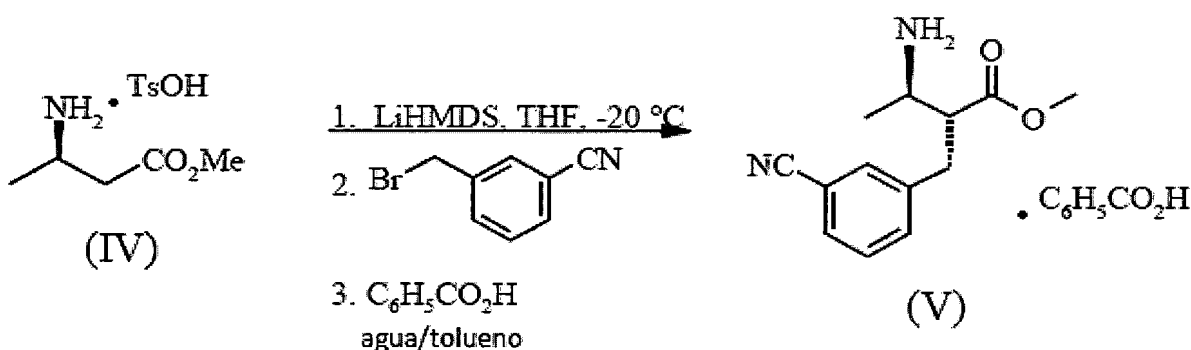
5 Composición inyectable

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando de 1 mg a 30 mg/mL en peso, de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 1 mL a 200 mL de agua y añadiendo, mientras se mezcla, de 2 mg/mL a 4 mg/mL en peso de citrato de sodio y de 2 mg/mL a 4 mg/mL de ácido cítrico monohidrato y de 5 mg/mL a 8 mg/mL de cloruro de sodio. Finalmente se ajusta el pH a pH 4 por la adición de hidróxido de sodio o de ácido clorhídrico. Se filtra la solución preparada y se llena en un vial apropiado. Se esterilizan la solución y el vial por esterilización con vapor en un autoclave. Los autoclaves utilizan comúnmente vapor calentado de 121 °C a 134 °C. Para conseguir la esterilidad, se puede usar un tiempo de autoclavado de al menos 15 minutos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los métodos preferidos por los inventores para preparar y usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

EJEMPLOS

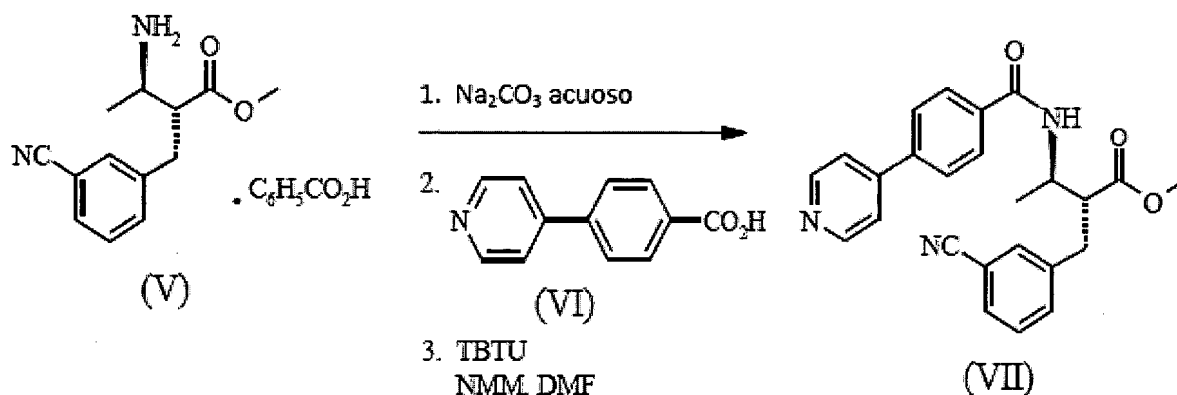
Ejemplo 1 - Preparación del Compuesto (V)



TsOH es ácido p-toluenosulfónico con la fórmula CH₃C₆H₄SO₃H. TsOH se refiere al monohidrato. Se cargaron en un reactor el compuesto (IV) (100,0 g) y tetrahidrofurano (THF) anhidro (320 g). La suspensión resultante se enfrió a -20 ± 3 °C y se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (475,6 gramos, solución 1,3 M en THF) durante 55

minutos y se agitó durante 20 minutos a -20 ± 3 °C. Después, se cargó en el reactor una solución de α -bromo-*m*-tolunitrilo en THF (65,1 g en 181 g de THF) durante 40 minutos mientras se mantenía la temperatura a -20 ± 3 °C y se agitó durante 30 minutos más. Se cargó ácido benzoico (126,6 gramos) en forma de sólido en el reactor. Después, se añadió agua (1000 g) y se destiló la mezcla a una temperatura de la camisa de 65 ± 3 °C y con vacío de 200-233 mbar. Después de destilar a una temperatura constante del recipiente de 57 °C y una temperatura de la cabeza de destilación constante de 45 °C, se interrumpió la destilación. A la solución caliente se le añadió tolueno (432 g) y se agitó mientras se enfriaba a 10 ± 2 °C. Después se filtró la suspensión resultante y la torta de filtro se lavó con agua (250 gramos) y tolueno (432 gramos). Se secó el compuesto (V) a 45-50 °C a ~350 mbar de vacío en una corriente de nitrógeno durante 24 horas hasta peso constante. El sólido aislado pesaba 76,0 gramos (62,0 % de rendimiento).

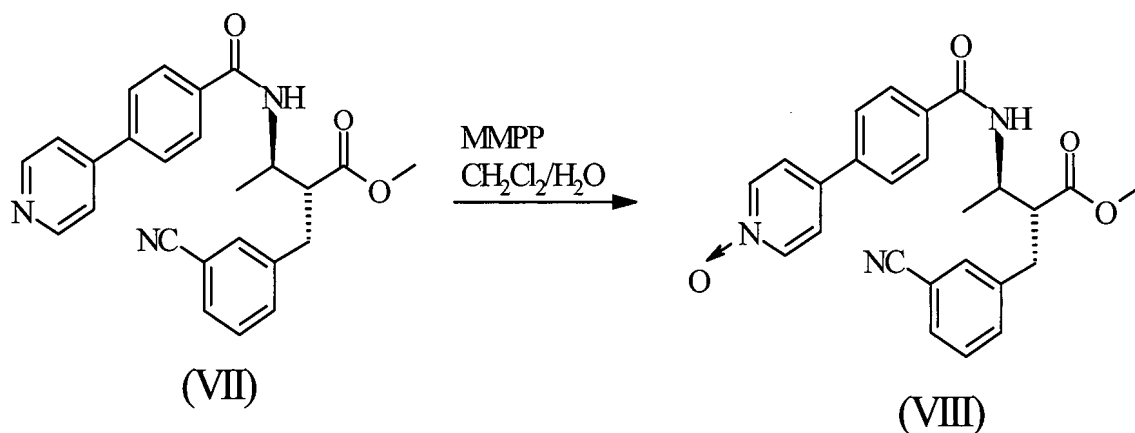
Ejemplo 2 - Preparación del compuesto (VII)



Se sometió a reparto el compuesto (V) entre diclorometano y carbonato de sodio acuoso. La fase orgánica (que contiene la base libre de (V)) se lavó con carbonato de sodio acuoso adicional y se destiló a presión reducida y se cambió el disolvente con dimetilformamida (DMF). Se valoró esta solución para determinar el contenido p/p del compuesto (V). A una suspensión de (VI) (1,0 equivalente con respecto a (V)) en DMF se añadieron 2 equivalentes de 4-metilmorfolina y 1,1 equivalentes de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la activación del éster (aproximadamente 90 minutos). Se añadió la solución en DMF del Compuesto (V) (1 equivalente) y la solución resultante se agitó durante una noche, después de lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua a 75 °C y la mezcla se enfrió para cristalizar el producto.

Se enfrió la mezcla a 5 °C, se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El producto se secó a presión reducida a 70 °C.

Ejemplo 3 - Preparación del compuesto (VIII)



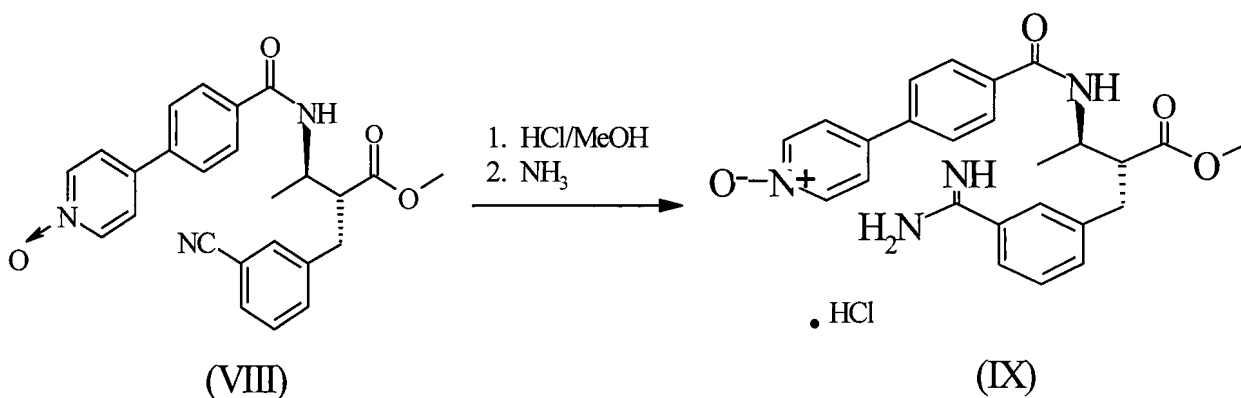
5

10

15

En un reactor con buena agitación, se hicieron reaccionar 45 g de compuesto (VII) en 450 mL de diclorometano durante al menos 5 horas con 61 g de monoperoxifitalato de magnesio (66,4 % basado en el oxígeno disponible, 1,5 equivalentes) en 450 g de agua hasta que se completó la reacción. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con volúmenes iguales de agua, una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y agua. La solución resultante se concentró hasta una solución de aproximadamente 40 % en peso y se diluyó con 180 g de metil-isobutil-cetona (MIBK). La destilación adicional para retirar el diclorometano residual, la siembra con cristales apropiados y la refrigeración dieron el producto en forma de un sólido cristalino. Se filtraron los cristales, se lavaron con 30 g de MIBK, y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar 41,8 g del compuesto (VIII) (89,3 % de rendimiento).

Ejemplo 4 - Preparación del compuesto (IX)



En un matraz de reacción de 200 mL con camisa se cargaron el compuesto (VIII) (50,0 g, 116 mmol) y metanol (50 mL). Se enfrió esta mezcla a -5 °C y se cerró herméticamente después de establecer un vacío parcial (aproximadamente 100 torr). Se añadió HCl anhidro (52,2 g, 1,43 mol) mientras se mantenía la temperatura de reacción a menos de 0 °C. Se agitó la reacción a 0 ± 1 °C en condiciones cerradas. Después de 16 horas, la reacción era completa (menos de 2 A % (VIII) por HPLC). A la solución del producto intermedio se le añadió metanol anhidro (100 ml) mientras se mantenía la temperatura a menos de 5 °C. Se trató la solución con NH₃ (27,7 g, 1,62 mol) manteniendo la temperatura a menos de 0 °C. Antes de dejar que la mezcla se calentara a temperatura ambiente, se hizo una comprobación del pH de una parte alícuota disuelta en agua destilada (un pH de 8-10 indica una carga suficiente de amoniaco). La reacción se agitó a 20 °C durante una noche, momento en el que la reacción se había completado.

Ejemplo 5 Procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica líquida

La composición farmacéutica líquida se preparó como sigue:

- I. Se disolvió (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo (véanse las cantidades en la Tabla 1) en agua para inyección con agitación, en un vaso de material inerte (por ejemplo acero inoxidable o vidrio).
- II. Se disolvieron cloruro de sodio, ácido cítrico monohidrato, y citrato de sodio (dihidrato) (véanse las cantidades en la Tabla 1) en agua para inyección con agitación, en un vaso de material inerte (por ejemplo acero inoxidable o vidrio) hasta que se disolvieron completamente. Se añadió a la solución con agitación la solución de (2*R*,3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de etilo procedente de la etapa I.

Cuando fue necesario, el valor del pH se ajustó utilizando solución de hidróxido de sodio (por ejemplo hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (por ejemplo ácido clorhídrico 1 M). Se añadió agua para inyección para ajustar el peso final.

III. Filtración para reducción de la carga de partículas:

5 Se filtró la solución procedente de la etapa II utilizando un filtro de membrana esterilizado (por ejemplo difluoruro de polivinilideno, poliéter sulfona o poliamida) con un tamaño de poro nominal de 0,2 µm.

IV. Se llenó la solución procedente de la etapa III en viales para inyección esterilizados, incoloros.

10 Los viales para inyección se cerraron entonces con cápsulas flip-off con discos de cierre hermético insertados o con tapones para inyección y cápsulas de pestaña con bordes rasgables.

V. Los envases sellados se esterilizaron por vapor saturado en un autoclave según Ph. Eur. / USP (por ejemplo ≥ 15 minutos a ≥ + 121 °C).

15 VI. Los envases esterilizados se inspeccionaron en cuanto a contaminantes groseros, cierre intacto, y partículas.

Métodos de esterilización para el equipo utilizado

El equipo de filtración (como parte del equipo en contacto directo con el producto), los tapones para inyectables, y las cápsulas flip-off con discos de de cierre hermético insertados
20 se esterilizaron por vapor, por ejemplo ≥ + 121 °C durante al menos 15 minutos (Ph. Eur./USP).

La composición de la composición farmacéutica líquida preparada se da en la Tabla 1:

Tabla 1:

Ejemplo	A	B	C
Otamixaban [mg]	1,000	5,000	50,000
Ácido cítrico monohidrato [mg]	2,53	2,53	2,53
Citrato de sodio dihidrato [mg]	3,15	3,15	3,15
Cloruro de sodio [mg]	7,00	7,00	7,00
Agua para inyección	hasta 1,007 mL	hasta 1,007 mL	hasta 1,007 mL

25 Ejemplo 6 Nivel de impurezas que dependen del pH y autoclavado repetido

Se prepararon composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1 mg/mL de otamixaban como se describe en el Ejemplo 5. Se ajustó el valor apropiado de pH utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M).

El contenido de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico se analizó por HPLC y se muestra en las tablas 2 y 3.

5 Tabla 2: Aumento de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico; los valores se midieron por HPLC y se dan en %.

pH	Número de autoclavado			
	0	1	2	3
2,5	0,39	0,71	1,02	1,32
3,0	0,39	0,74	1,09	1,43
3,2	0,39	0,76	1,13	1,50
3,5	0,39	0,81	1,23	1,65
3,7	0,39	0,87	1,33	1,80
3,7	0,39	0,84	1,28	1,71
4,0	0,39	0,95	1,48	2,02
4,2	0,39	1,08	1,75	2,42
4,5	0,39	1,40	2,37	3,36
4,7	0,39	1,84	3,20	4,58

Tabla 3: Aumento de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico; los valores se midieron por HPLC y se dan en %.

pH	Número de autoclavado			
	0	1	2	3
2,5	0,10	0,33	0,56	0,79
3,0	0,08	0,18	0,26	0,36
3,2	0,08	0,15	0,21	0,27
3,5	0,08	0,12	0,17	0,21
3,7	0,08	0,11	0,16	0,20
3,7	0,08	0,12	0,16	0,19
4,0	0,08	0,12	0,16	0,19
4,2	0,07	0,13	0,18	0,22
4,5	0,08	0,15	0,24	0,30
4,7	0,08	0,20	0,32	0,43

10 Los niveles de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico fueron más bajos en el pH más bajo, mientras que los niveles de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico presentaron un mínimo a pH 4.

Esterilización terminal

15 La esterilización terminal se realizó en un autoclave en condiciones estándar de ≥ 15 min / $\geq + 121$ °C.

La determinación de otamixaban, de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico se realizó por un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en gradiente como sigue:

5

- Fase estacionaria: HP Zorbax SB-C18, 3,5 µm
- Material de la columna: acero inoxidable
- Longitud de la columna: 150 mm
- Diámetro interno de la columna: 4,6 mm
- Equilibrio de la columna: Se debe lavar la columna con fase móvil B (% de B = 25) durante al menos 60 minutos a un caudal de 1 mL/min antes de la inyección de la muestra.
- Conservación de la columna: La columna se puede conservar en acetonitrilo/agua = 20/80 (v/v)

Fase móvil A

Típicamente, se transfirieron 8,16 g de dihidrogenofosfato de potasio anhidro a un vaso de precipitados de vidrio. Se añadieron 2000 mL de agua y se ajustó a un pH de 2,15 con ácido fosfórico (aproximadamente 4 mL) utilizando un peachímetro. Se filtró la fase móvil por un

10

- Estabilidad de la fase móvil A: 1 mes a temperatura ambiente

Fase móvil B

Típicamente, añadir 500 mL de la fase móvil A a 500 mL de acetonitrilo. Mezclar y desgasificar.

15

- Estabilidad de la fase móvil B: 1 mes a temperatura ambiente

Gradiente:

Tiempo [min]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0	75	25
25	69	31
45	20	80
50	75	25
60	75	25

El gradiente se puede acortar para el análisis de los estándares y los ensayos de idoneidad del sistema (no para el blanco!) del siguiente modo:

20

Tiempo [min]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0	75	25
25	69	31
25,01	20	80
30	75	25
36	75	25

Procedimiento

Caudal:	1 mL/min
Volumen de inyección:	40 µL
Temperatura del automuestreador:	Fijar la temperatura del automuestreador a +12 °C
Temperatura de la columna:	Se ajusta la temperatura de la estufa a +40°C
Detección:	230 nm (UV)
Tiempo de ensayo total típico:	60 min
Tiempos de retención:	
Otamixaban	aproximadamente 17,2 minutos
Éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico	aproximadamente 34,9 minutos
Ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico	aproximadamente 7,6 minutos

Ejemplo 7 Nivel de impurezas que dependen de la concentración de otamixaban y del autoclavado

Se prepararon composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1, 5 o 50 mg/mL de otamixaban como se describe en el Ejemplo 5. Se ajustó el valor apropiado de pH utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M).

Se analizó el contenido de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico por HPLC como se describe en el Ejemplo 6 y se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Aumento de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico; los valores se midieron por HPLC y se dan en %.

pH	Otamixaban	Volumen	Condiciones de	Número de autoclavado
----	------------	---------	----------------	-----------------------

	[mg/mL]	del vial [mL]	esterilización	0	1	2	3
4,2	5	5	20 min 123 °C	0,3	1,0	1,8	2,6
4,2 – 4,3	5	5	20 min 123 °C	0,2	0,9	1,7	2,5
4,2	50	5	20 min 123 °C	0,3	1,1	1,9	2,7
4,2	1	50	20 min 127 °C	0,4	1,3	2,3	n.t.
4,2	1	50	25 min 125 °C	0,4	1,3	n.t.	n.t.
4,2	5	50	25 min 125 °C	0,4	1,4	n.t.	n.t.

n.t. significa no analizado

El nivel de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico fue independiente de la concentración de otamixaban o del volumen del vial. Un autoclavado adicional lleva a niveles más altos de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico, que no dependen de la concentración de otamixaban ni del volumen del vial.

Ejemplo 8 Nivel de impurezas que dependen del pH y del tiempo de almacenaje

Se prepararon composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1 mg/mL de otamixaban como se describe en el Ejemplo 5. Se ajustó el valor apropiado de pH utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M). Se autoclavaron los viales preparados una vez y se almacenaron a 40 °C y 75 % de RH (humedad relativa).

El contenido de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico se analizó por HPLC como se describe en el Ejemplo 6 y se muestra en las tablas 5 y 6.

Tabla 5: Aumento de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

pH	Tiempo de almacenaje [meses]			
	0	1	3	6
2,5	0,71	0,77	0,86	0,98
3,0	0,74	0,82	0,96	1,17
3,2	0,76	0,85	1,00	1,24
3,5	0,81	0,91	1,06	1,32
3,7	0,87	0,96	1,15	1,43
4,0	0,95	1,04	1,23	1,53
4,2	1,08	1,20	1,39	1,71
4,5	1,40	1,52	1,76	2,13
4,7	1,84	1,97	2,24	2,65

Tabla 6: Aumento de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

pH	Tiempo de almacenaje [meses]			
	0	1	3	6
2,5	0,33	1,47	3,73	7,10
3,0	0,18	0,58	1,39	2,61
3,2	0,15	0,41	0,93	1,74
3,5	0,12	0,27	0,55	0,99
3,7	0,11	0,22	0,42	0,72
4,0	0,12	0,18	0,32	0,52
4,2	0,13	0,18	0,27	0,43
4,5	0,15	0,20	0,30	0,44
4,7	0,20	0,25	0,36	0,52

El nivel de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoil-amino]-butírico aumentó más rápidamente con pH más bajo, mientras que los niveles de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico fueron paralelos a diferentes valores de pH, lo que indica la misma pendiente y velocidad de aumento durante el tiempo de almacenaje.

Ejemplo 9 Nivel de impurezas que dependen del compuesto reactivo ácido y del tiempo de almacenaje

Se prepararon composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1 mg/mL de otamixaban básicamente como se describe en el Ejemplo 5. En lugar de ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio dihidrato que se utilizan en el Ejemplo 5, se utilizaron ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico y ácido fosfórico a un nivel de 22,8 mMol/L. Para comparación, se incluyeron también muestras sin compuesto reactivo ácido. Se ajustó el valor apropiado de pH utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M). Se autoclavaron los viales preparados una vez y se almacenaron a 40 °C y 75 % de RH (humedad relativa).

Esterilización terminal

La esterilización terminal se realizó en un autoclave en condiciones estándar de ≥ 15 min / ≥ + 121 °C.

La determinación de otamixaban, de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico y de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico se realizó por un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en gradiente como sigue y se muestra en la Tabla 7:

Fase estacionaria: HP Zorbax SB-C18, 3,5 µm
Material de la columna: acero inoxidable
Longitud de la columna: 150 mm
Diámetro interno de la columna: 4,6 mm
Equilibrio de la columna: Se debe lavar la columna con fase móvil B (% de B = 17) durante al menos 60 minutos a un caudal de 1 mL/min antes de la inyección de la muestra.

Fase móvil A

Transferir 6,8 g de dihidrogenofosfato de potasio anhidro a un vaso de precipitados de vidrio y añadir 2000 mL de agua. Ajustar el pH a 3,1 con ácido fosfórico (aproximadamente 0,5 mL) utilizando un peachímetro.

5 Fase móvil B

Añadir 200 mL de la fase móvil A a 800 mL de acetonitrilo, seguido por mezcla y desgasificación.

Estabilidad de la fase móvil B: 1 mes a temperatura ambiente

Gradiente:

10

Tiempo [min]	Fase móvil A [%]	Fase móvil B [%]
0	83	17
18	78	22
25	44	56
28	20	80
29	20	80
30	83	17
36	83	17

Procedimiento

Caudal: 1 ml/min
Volumen de inyección: 30 µL
Temperatura del automuestreador: Fijar la temperatura del automuestreador a +12 °C
Temperatura de la columna: Se ajusta la temperatura de la estufa a +25°C
Detección: 300 nm
Tiempo de ensayo total típico: 36 min
Tiempos de retención:

Otamixaban	aproximadamente 15,0 minutos
Éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico	aproximadamente 24,0 minutos
Ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico	aproximadamente 6,9 minutos

Tabla 7: Niveles de compuestos de la fórmula II y de la fórmula III al inicio y después de 1 mes de almacenaje; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

Compuesto reactivo ácido	pH		Fórmula II		Fórmula III		Impurezas totales	
	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes
Ácido tartárico	3,0	3,1	0,14	0,51	0,56	0,63	0,82	1,27
Ácido tartárico	3,5	3,6	0,07	0,20	0,65	0,73	0,85	1,06
Ácido tartárico	4,0	4,1	0,07	0,13	0,82	0,91	1,02	1,16
Ácido tartárico	4,6	4,6	0,14	0,18	1,37	1,47	1,63	1,78
Ácido tartárico	5,1	5,1	0,50	0,57	2,24	2,42	2,87	3,11
Ácido tartárico	5,9	6,0	1,64	2,11	12,99	13,35	15,02	15,91
Ácido fosfórico	3,1	3,1	0,11	0,42	0,64	0,71	0,88	1,26
Ácido fosfórico	3,6	3,6	0,07	0,19	0,70	0,78	0,89	1,10
Ácido fosfórico	4,2	4,2	0,08	0,14	0,91	1,00	1,11	1,27
Ácido fosfórico	4,6	4,7	0,13	0,19	1,29	1,40	1,53	1,71
Ácido fosfórico	5,1	5,1	0,25	0,34	2,44	2,56	2,80	3,03
Ácido fosfórico	6,1	6,1	1,65	2,14	14,67	14,59	16,72	17,18
Ácido succínico	3,1	3,1	0,12	0,43	0,55	0,63	0,79	1,19
Ácido succínico	3,6	3,6	0,06	0,18	0,60	0,68	0,77	0,99
Ácido succínico	4,0	4,1	0,06	0,11	0,77	0,86	0,95	1,09
Ácido succínico	4,5	4,6	0,10	0,14	1,24	1,34	1,47	1,61
Ácido succínico	5,0	5,1	0,28	0,35	2,83	2,94	3,23	3,42
Ácido succínico	6,0	6,1	2,20	2,65	18,88	19,21	21,66	22,54
Ácido málico	3,0	3,2	0,14	0,50	0,58	0,65	0,85	1,28
Ácido málico	3,6	3,7	0,07	0,19	0,65	0,73	0,83	1,04
Ácido málico	4,0	4,1	0,07	0,12	0,82	0,91	1,01	1,16
Ácido málico	4,5	4,6	0,11	0,16	1,31	1,44	1,55	1,72
Ácido málico	5,0	5,1	0,31	0,38	3,03	3,04	3,46	3,54
Ácido málico	6,1	6,1	2,17	2,66	17,79	18,17	20,54	21,49
Sin compuesto	3,2	3,3	0,09	0,30	0,52	0,59	0,73	1,02
Sin compuesto	3,7	3,8	<0,05	0,14	0,57	0,66	0,69	0,92
Sin compuesto	4,8	5,5	0,09	0,23	1,07	1,36	1,27	1,72

Sin compuesto	5,1	5,5	0,27	0,37	2,52	2,51	2,91	3,02
Sin compuesto	5,6	5,7	0,28	0,59	2,45	2,53	2,86	3,24
Sin compuesto	5,5	5,8	0,45	0,84	3,78	4,52	4,35	5,54

El nivel de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoil-amino]-butírico aumentó más rápidamente con pH más bajo/más alto, mientras que los niveles de éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoiil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico fueron paralelos a diferentes valores de pH, lo que indica la misma pendiente y velocidad de aumento durante el tiempo de almacenaje. Ambas tendencias fueron independientes del compuesto reactivo ácido usado.

Ejemplo 10 Nivel de impurezas que dependen del ácido cítrico y del tiempo de almacenaje

Se prepararon composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1 mg/mL de otamixaban como se describe en el Ejemplo 9. Se utilizó ácido cítrico a un nivel de 22,8 mmol/L. El valor de pH apropiado se ajustó utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M). Se autoclavaron los viales preparados una vez y se almacenaron a 40 °C y 75 % de RH (humedad relativa).

El contenido de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico (fórmula II) y éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamoiil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico (fórmula III) se analizó por HPLC como se describe en el Ejemplo 9 y se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Niveles de compuestos de la fórmula II y de la fórmula III al inicio y después de 1 mes de almacenaje; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

Ácido cítrico	pH		Fórmula II		Fórmula III		Impurezas totales	
	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes	Inicio	1 mes
	3,0	3,1	0,15	0,55	0,58	0,65	0,87	1,33
	3,6	3,6	0,08	0,22	0,62	0,70	0,83	1,06
	4,0	4,1	0,06	0,13	0,77	0,91	0,98	1,17
	4,6	4,6	0,11	0,15	1,25	1,39	1,51	1,75
	5,1	5,1	0,32	0,40	3,12	3,28	3,57	3,80
	6,1	6,1	2,78	3,25	23,43	23,87	27,12	28,16

Ejemplo 11 Nivel de impurezas que dependen del compuesto reactivo ácido, pH y autoclavado repetido

Se prepararon las composiciones farmacéuticas líquidas que contenían 1 mg/mL de otamixaban básicamente como se describe en el Ejemplo 5. En lugar de ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio dihidrato que se utilizan en el Ejemplo 5, se utilizaron ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico y ácido fosfórico a un nivel de 22,8 mMol/L. Para comparación, se incluyeron también muestras sin compuesto reactivo ácido. Se ajustó el valor apropiado de pH utilizando solución de hidróxido de sodio (hidróxido de sodio 1 M) o ácido clorhídrico diluido (ácido clorhídrico 1 M). Los viales preparados se autoclavaron una vez y dos veces por esterilización terminal.

Esterilización terminal

La esterilización terminal se realizó en un autoclave en condiciones estándar de ≥ 15 min / $\geq + 121$ °C.

El contenido de ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)-benzoilamino]-butírico (fórmula II) y éster metílico del ácido (2R,3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)-benzoilamino]-butírico (fórmula III) se analizó por HPLC como se describe en el Ejemplo 9 y se muestra en las tablas 9 y 10.

Tabla 9: Niveles de compuesto de la fórmula II al inicio y después de 1 o 2 veces de autoclavado; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

Compuesto reactivo ácido	pH /Nº de autoclavado			Fórmula II/Número de autoclavado		
	Inicio	1	2	Inicio	1	2
Ácido tartárico	3,1	3,0	3,1	<0,05	0,14	0,24
Ácido tartárico	3,6	3,5	3,5	<0,05	0,07	0,12
Ácido tartárico	4,1	4,0	4,0	<0,05	0,07	0,13
Ácido tartárico	4,6	4,6	4,6	<0,05	0,14	0,24
Ácido tartárico	5,1	5,1	5,0	0,29*	0,50	0,79
Ácido tartárico	6,0	5,9	5,9	<0,05	1,64	2,94
Ácido fosfórico	3,1	3,1	3,1	<0,05	0,11	0,19
Ácido fosfórico	3,7	3,6	3,6	<0,05	0,07	0,12
Ácido fosfórico	4,2	4,2	4,2	<0,05	0,08	0,14
Ácido fosfórico	4,7	4,6	4,7	<0,05	0,13	0,24
Ácido fosfórico	5,1	5,1	5,1	<0,05	0,25	0,47
Ácido fosfórico	6,1	6,1	6,0	<0,05	1,65	2,95
Ácido succínico	3,2	3,1	3,1	<0,05	0,12	0,22
Ácido succínico	3,7	3,6	3,6	<0,05	0,06	0,11
Ácido succínico	4,1	4,0	4,1	<0,05	0,06	0,10
Ácido succínico	4,6	4,5	4,5	<0,05	0,10	0,18
Ácido succínico	5,1	5,0	5,1	<0,05	0,28	0,55
Ácido succínico	6,0	6,0	6,0	<0,05	2,20	3,79
Ácido málico	3,1	3,0	3,1	<0,05	0,14	0,24
Ácido málico	3,6	3,6	3,6	<0,05	0,07	0,12
Ácido málico	4,1	4,0	4,1	<0,05	0,07	0,11
Ácido málico	4,6	4,5	4,6	<0,05	0,11	0,22
Ácido málico	5,1	5,0	5,1	<0,05	0,31	0,60
Ácido málico	6,1	6,1	6,0	<0,05	2,17	3,81
Ácido cítrico	3,0	3,0	3,1	<0,05	0,15	0,28
Ácido cítrico	3,6	3,6	3,6	<0,05	0,08	0,13
Ácido cítrico	4,0	4,0	4,1	<0,05	0,06	0,11
Ácido cítrico	4,6	4,6	4,6	<0,05	0,11	0,19
Ácido cítrico	5,1	5,1	5,1	<0,05	0,32	0,60
Ácido cítrico	6,1	6,1	6,1	<0,05	2,78	4,64
Sin compuesto	3,2	3,2	3,3	<0,05	0,09	0,12
Sin compuesto	3,7	3,7	3,8	<0,05	<0,05	0,09
Sin compuesto	5,1	5,1	6,4	<0,05	0,27	0,53
Sin compuesto	4,8	4,8	5,6	<0,05	0,09	0,18
Sin compuesto	5,6	5,6	5,9	<0,05	0,28	0,60
Sin compuesto	5,5	5,5	5,7	<0,05	0,45	0,96

< significa menos de * datos desviados

Tabla 10: Niveles de compuesto de la fórmula III al inicio y después de 1 o 2 veces de autoclavado; los valores se miden por HPLC y se dan en %.

Compuesto reactivo ácido	pH /No. de autoclavado			Fórmula III/Número de autoclavado		
	Inicio	1	2	Inicio	1	2
Ácido tartárico	3,1	3,0	3,1	0,20	0,56	0,96
Ácido tartárico	3,6	3,5	3,5	0,20	0,65	1,14
Ácido tartárico	4,1	4,0	4,0	0,20	0,82	1,56
Ácido tartárico	4,6	4,6	4,6	0,21	1,37	2,60
Ácido tartárico	5,1	5,1	5,0	0,27	2,24	5,09
Ácido tartárico	6,0	5,9	5,9	0,21	12,99	23,93
Ácido fosfórico	3,1	3,1	3,1	0,20	0,64	1,10
Ácido fosfórico	3,7	3,6	3,6	0,20	0,70	1,26
Ácido fosfórico	4,2	4,2	4,2	0,20	0,91	1,69
Ácido fosfórico	4,7	4,6	4,7	0,20	1,29	2,60
Ácido fosfórico	5,1	5,1	5,1	0,20	2,44	4,69
Ácido fosfórico	6,1	6,1	6,0	0,21	14,67	26,71
Ácido succínico	3,2	3,1	3,1	0,20	0,55	0,94
Ácido succínico	3,7	3,6	3,6	0,20	0,60	1,04
Ácido succínico	4,1	4,0	4,1	0,20	0,77	1,38
Ácido succínico	4,6	4,5	4,5	0,21	1,24	2,32
Ácido succínico	5,1	5,0	5,1	0,21	2,83	5,55
Ácido succínico	6,0	6,0	6,0	0,21	18,88	32,58
Ácido málico	3,1	3,0	3,1	0,20	0,58	0,94
Ácido málico	3,6	3,6	3,6	0,20	0,65	1,10
Ácido málico	4,1	4,0	4,1	0,20	0,82	1,43
Ácido málico	4,6	4,5	4,6	0,20	1,31	2,55
Ácido málico	5,1	5,0	5,1	0,21	3,03	5,84
Ácido málico	6,1	6,1	6,0	0,21	17,79	31,62
Ácido cítrico	3,0	3,0	3,1	0,20	0,58	0,97
Ácido cítrico	3,6	3,6	3,6	0,20	0,62	1,07
Ácido cítrico	4,0	4,0	4,1	0,20	0,77	1,41
Ácido cítrico	4,6	4,6	4,6	0,20	1,25	2,41
Ácido cítrico	5,1	5,1	5,1	0,21	3,12	6,01
Ácido cítrico	6,1	6,1	6,1	0,21	23,43	38,79
Sin compuesto	3,2	3,2	3,3	0,20	0,52	0,94
Sin compuesto	3,7	3,7	3,8	0,20	0,57	0,98
Sin compuesto	4,8	4,8	5,6	0,21	1,07	2,03
Sin compuesto	5,5	5,5	5,7	0,21	3,78	8,08
Sin compuesto	5,6	5,6	5,9	0,21	2,45	5,21
Sin compuesto	5,1	5,1	6,4	0,20	2,52	4,77

Los niveles para el compuesto de la fórmula III son más altos que para el compuesto de la fórmula II y aumentan en una dependencia aproximadamente lineal del número de

autoclavados. Los niveles de impurezas de la fórmula II y de la fórmula III dependen del pH de la composición farmacéutica líquida analizada y son independientes del compuesto reactivo ácido usado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica acuosa para inyección que comprende
- a) de 0,1 mg/mL a 60 mg/mL de (2*R*.3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo,
- b) de 1 mMol/L a 1000 mMol/L de compuesto reactivo ácido o su sal o una mezcla de los mismos, y
- 10 c) se ajusta a un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 5,0.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto reactivo ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido hialurónico, ácido acetilsalicílico o aminoácidos o ácidos minerales seleccionados del
- 15 grupo que consiste en ácido clorhídrico o ácido fosfórico o sales de dichos ácidos orgánicos, aminoácidos y ácidos minerales o una mezcla de uno o más de dichos compuestos reactivos ácidos.
- 20 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho compuesto reactivo ácido se selecciona de ácido cítrico y citrato de sodio o una mezcla de los mismos.
- 25 4. La composición farmacéutica acuosa según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende de 1,0 mg/mL a 50 mg/mL de (2*R*.3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo, y de 20 mMol a 25 mMol de compuesto reactivo ácido o su sal o una mezcla de los mismos.
- 30 5. Una composición farmacéutica acuosa según la reivindicación 4, que comprende de 1,0 mg/mL a 5 mg/mL de (2*R*.3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo y de 20 mMol a 25 mMol de compuesto reactivo ácido o su sal o una mezcla de los mismos.
- 35

6. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición farmacéutica acuosa tiene un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 4,7 para una solución acuosa o dispersión de la composición farmacéutica.

5

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dicho compuesto reactivo ácido crea un pH de aproximadamente pH 3,7 a aproximadamente pH 4,3.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dicho compuesto reactivo ácido crea un pH de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 4,2.

10

9. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, que contiene un nivel máximo de la impureza ácido (2R.3R)-2-(3-carbamimidoil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico que no excede de aproximadamente 8,0 % después de almacenaje a largo plazo.

15

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicho nivel máximo de impureza es de 0,3 % a 4,0 %. preferiblemente de 0,4 % a 1,8 %.

20

11. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, que contiene un nivel máximo de la impureza éster metílico del ácido (2R.3R)-2-(3-carbamioil-bencil)-3-[4-(1-oxi-piridin-4-il)benzoilamino]-butírico que no excede de aproximadamente 5,0 % después de almacenaje a largo plazo.

25

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicho nivel máximo de impureza es de 0,7 % a 4,5 %. preferiblemente de 0,9 % a 3,5 %.

13. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicha composición farmacéutica es estéril.

30

14. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de infarto de miocardio agudo, infarto de miocardio sin elevación de ST, angina inestable, tromboembolia, oclusión aguda de vasos asociada a la terapia trombolítica, angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, infarto cerebral, claudicación intermitente y reestenosis.

35

SANOFI

DE2011/072

Dr. TH

RESUMEN

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (2*R*.3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable, o a una solución o dispersión acuosa de la composición así como a un procedimiento para la preparación de la misma, a métodos para usar tales
- 10 composiciones para tratar a sujetos que sufren enfermedades que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor del Factor Xa.

CAVELIER

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

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

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

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, 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 patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

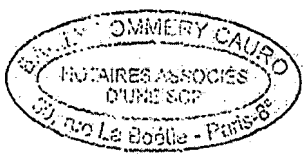
Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su 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 patentes; 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.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its 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 patents; actions and suits instituted by us or against 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 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

[Handwritten signature of Josiane Merlier]

Je soussigné Me ATOINE BAILLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Josiane MERLIER.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

[Handwritten signature of Atoine Bailly]

ID: 216727

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 26506

9. Sceau :

Joan M. S. F. L. N.
Avocat Général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

- | | |
|---------------|-------------------------|
| 5. - En Paris | 6.- El 12 de Abril 2012 |
|---------------|-------------------------|

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número 24506
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 103762
		Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:23:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650540671	15/10/2013	13.950.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-251310- -00000-0000
Fecha: 2013-10-23 11:48:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

COLO: 00751-841-073-8.

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

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

, Octubre 15 de 2013 - 13:23:21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 105481

Bogotá D.C., Octubre 18 de 2013 - 10:32:42

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	96268	25/09/2013		90.000.00
RECIBO DE CA	999999999	103728	15/10/2013		30.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
			\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-251310- -00000-0000
Fecha: 2013-10-23 11:48:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

COLO: 00751-0841-073-8.

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

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

Octubre 18 de 2013 - 10:32:43

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 11305347.4 61/499,941	(32) Fecha 2011/03/29 2011/06/22	(33) País EP US
		(72) Inventor(es) WALTER KAMM Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/10/29		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/10/04
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/03/27		N° publicación: WO 2012/130819 A1
	No. de solicitud PCT/EP2012/055361		
(54) Titulo: FORMULACIONES DE OTAMIXABAN CON ESTABILIDAD MEJORADA			

Resumen:

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (2*R*.3*R*)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-[[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino]butanoato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto reactivo ácido farmacéuticamente aceptable, o a una solución o dispersión acuosa de la composición así como a un procedimiento para la preparación de la misma, a métodos para usar tales composiciones para tratar a sujetos que sufren enfermedades que se pueden mejorar por la administración de un inhibidor del Factor Xa.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 13-251310-00000-0000

Fecha: 2013-10-23 11:48:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44