

NUEVO USO MEDICO DE LA TAFOXIPARINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida al derivado de heparina tafoxiparina para ser utilizado en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante el embarazo, el útero se mantiene principalmente en un estado inactivo con un cuello uterino rígido y cerrado, con el objetivo de mantener al feto dentro de la matriz durante la gestación. Lentamente durante el embarazo y más rápidamente a medida que se acerca al término, el tejido uterino experimenta cambios estructurales de la matriz extracelular (ECM por sus siglas en inglés) y aumento de las uniones en hendidura lo que facilita el inicio y avance del parto. De manera concomitante, ocurre la remodelación del cuello uterino hasta un estado más ablandado, un proceso generalmente referido como maduración cervical. Este proceso de maduración es esencial para la inducción de la etapa latente del parto y las disregulaciones en este proceso pueden dar como resultado la incapacidad de que el proceso de parto natural se inicie espontáneamente a su debido tiempo. La falla para el inicio espontáneo del proceso de parto puede llevar a complicaciones tanto para la madre como para el producto. Esto es especialmente cierto para las mujeres nulíparas, es decir mujeres que nunca han dado a luz anteriormente.

Los métodos estándar utilizados para inducir el parto están dirigidos hacia amniotomía, intervención farmacéutica o una combinación de ambas. La elección de cuál intervención se va a utilizar se basa principalmente en la madurez del cuello uterino. Si se considera que el cuello uterino está maduro, la estimulación mecánica sola o combinada con infusión intravenosa de oxitocina puede ser suficiente para iniciar el parto en un corto periodo de tiempo, pero en casos en los cuales el cuello uterino no es favorable, podría ser necesaria intervención farmacológica en forma de una prostaglandina tal como PGE2 o PGE1, o globo cervical (*Penfield CA et al 2017; Obstet Gynecol Clin N Am 44; pp. 567-582*).

El uso de las prostaglandinas E2 (PGE2) y E1 (PGE1) administradas localmente ha sido rutinario durante muchos años. Sin embargo, debido a los efectos secundarios con hiper-contractilidad con mala influencia en el flujo sanguíneo umbilical con amenaza de asfíxia, se ha probado una dosis más baja de PGE1 por vía oral (*Penfield CA et al 2017; Obstet Gynecol Clin N Am 44; pp. 567-582*).

La oxitocina, un mediador endógeno del parto, es un inductor potente de la contracción uterina. La administración de oxitocina exógena por vía intravenosa se utiliza comúnmente para inducir el parto, especialmente cuando se utiliza en combinación con amniotomía (*Mackenzie I.Z. 2006; Reproduction; 131(6); pp.989-998*).

El documento WO 2003/055499 describe el uso de ciertos glucosaminoglucanos sulfatados para la prevención y tratamiento del avance lento del parto a término. El documento WO 2013/147689 describe el uso de una heparina químicamente modificada o sulfato de heparán en la inducción del parto. El documento WO 2013/147690 describe el uso de una heparina químicamente modificada o sulfato de heparán en la detención del parto. El documento WO 2013/169194 describe el uso de una heparina químicamente modificada o sulfato de heparán en el tratamiento de hemorragia postparto (PPH por sus siglas en inglés). El documento WO 2013/095279 describe un glucosaminoglucano químicamente

modificado novedoso el cual se describe como útil para la prevención y tratamiento de parto prolongado (distocia), pérdida de proteína tal como el síndrome de Gorham Stout, sepsis y enteropatía con pérdida de proteína. El documento WO 2014/202982 describe un proceso de fabricación novedoso para la preparación de un glucosaminoglucano químicamente modificado. El documento WO 2021/165240 describe el uso de tafoxiparina en el tratamiento de preeclampsia. El Resumen (Abstract) no. O-063 en *Reproductive Sciences Vol. 29, Supplement 1, March 2022* menciona un estudio en el que se examina el efecto sobre la velocidad de maduración cervical utilizando tafoxiparina hasta por siete días.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un objetivo de la invención es una terapia novedosa para lograr un inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término.

De manera más particular la invención está dirigida a tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo de parto en una mujer embarazada a término, en la cual dicha tafoxiparina se administra en una dosis diaria de 30-320 mg.

Incluso un aspecto de la invención es el uso de tafoxiparina como monoterapia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Fig. 1** muestra la proporción de mujeres que logran un inicio espontáneo del parto cuando se tratan con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, y placebo, respectivamente.

La **Fig. 2** es un análisis estadístico del tiempo del trabajo de parto para mujeres en el grupo de respuesta I (curva de Kaplan-Meier, población de alumbramiento vaginal). La figura muestra el tiempo de trabajo de parto hasta el tiempo para alumbramiento (parto) vaginal para mujeres con inicio espontáneo del trabajo de parto y las cuales han sido tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, y placebo, respectivamente.

La **Fig. 3** muestra el cambio de la puntuación de Bishop (madurez del cuello uterino) en mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, and placebo respectivamente, y que tienen un inicio de trabajo de parto espontáneo.

La **Fig. 4** muestra el modo vaginal de alumbramiento (parto) para mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, y placebo respectivamente, y con un inicio espontáneo del trabajo de parto.

La **Fig. 5** muestra el modo de alumbramiento para mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, y placebo respectivamente, y con un inicio espontáneo del trabajo de parto.

La **Fig. 6** muestra la velocidad de maduración cervical medida mediante la puntuación de Bishop, durante los primeros siete días de tratamiento con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina, y placebo respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

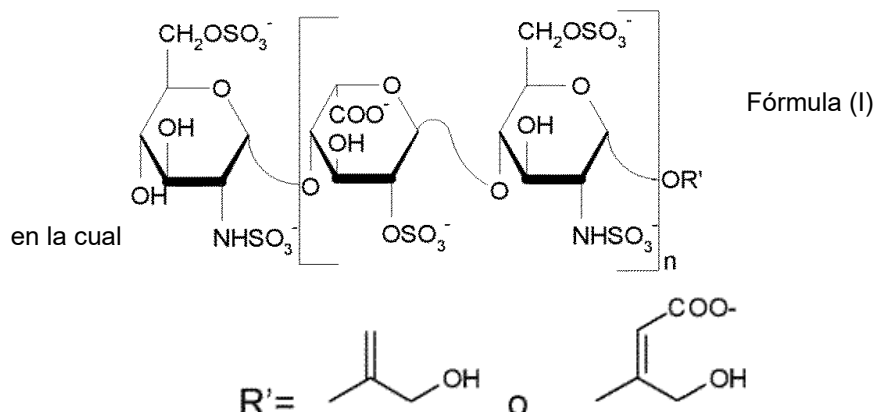
Un aspecto de la invención es tafoxiparina

(i) que tiene una actividad antifactor IIa de menos de 10 UI/mg;

(ii) que tiene una actividad antifactor Xa de menos de 10 UI/mg; y

(iii) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 4.6 a 6.9 kDa;

(iv) que tiene un sacárido que se presenta de manera predominante de la (Fórmula I):



n es un número entero de 2 a 20, de modo que las cadenas de polisacárido tienen de 2 a 20 unidades de disacárido correspondiente a pesos moleculares entre 1.2 y 12 kDa;

(v) en la cual las cadenas de polisacárido están esencialmente libres de ácidos idurónico y/o glucurónico no sulfatados químicamente intactos de las secuencias de pentasacárido que median el efecto anticoagulante; y

(vi) en la cual los glucosaminoglucanos químicamente modificados tienen una distribución de polisacáridos y sus correspondientes pesos moleculares expresados como % de peso acumulativo de conformidad con la tabla:

20

Masa molecular [kDa]	Peso acumulativo [%]
>10	4-15
>8	10-25
>6	22-45
>3	>70

25 para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en la cual dicha tafoxiparina se administra en una dosis diaria de 30-320 mg por día.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra como monoterapia en una dosis diaria de 30-320 mg por día.

En un aspecto de la invención, las cadenas de polisacárido que se presentan de manera predominante en la tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad con la invención, tienen entre 6 y 12 unidades de disacárido con pesos moleculares de 3.6 -7.2 kDa.

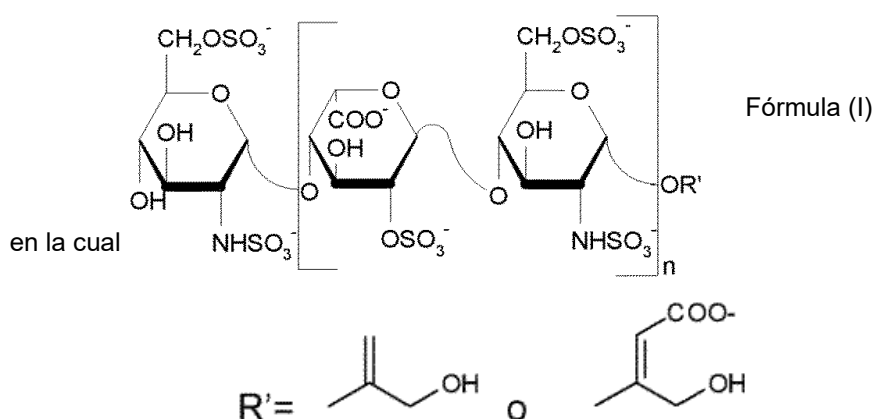
Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina como se describe en la presente solicitud produce señales a 5.95 ppm y 6.15 ppm en un espectro de ¹H-RMN.

En un aspecto de la invención, tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad con la invención, comprende glucosaminas insaturadas de extremo no reductor presentadas como señales en el intervalo de 5.0 a 6.5 ppm en un espectro de ¹H-RMN con una intensidad (relación de %) de menos de 4% con relación a la señal a 5.42 ppm de la heparina nativa.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina como se describe en la presente solicitud, para ser utilizada como monoterapia.

Un aspecto de la invención es un método para el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, mediante el cual una cantidad terapéuticamente efectiva de tafoxiparina:

- (i) que tiene una actividad antifactor IIa de menos de 10 UI/mg;
- (ii) que tiene una actividad antifactor Xa de menos de 10 UI/mg; y
- (iii) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 4.6 a 6.9 kDa;
- (iv) que tiene un sacárido que se presenta de manera predominante de la (Fórmula I):



n es un número entero de 2 a 20, de modo que las cadenas de polisacárido tienen de 2 a 20 unidades de disacárido correspondiente a pesos moleculares entre 1.2 y 12 kDa;

(v) en la cual las cadenas de polisacárido están esencialmente libres de ácidos idurónico y/o glucurónico no sulfatados químicamente intactos de las secuencias de pentasacárido que median el efecto anticoagulante; y

(vi) en la cual los glucosaminoglucanos químicamente modificados tienen una distribución de polisacáridos y sus correspondientes pesos moleculares expresados como % de peso acumulativo de conformidad con la tabla:

Masa molecular [kDa]	Peso acumulativo [%]
>10	4-15
>8	10-25
>6	22-45
>3	>70

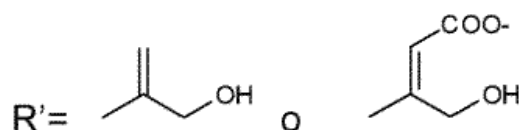
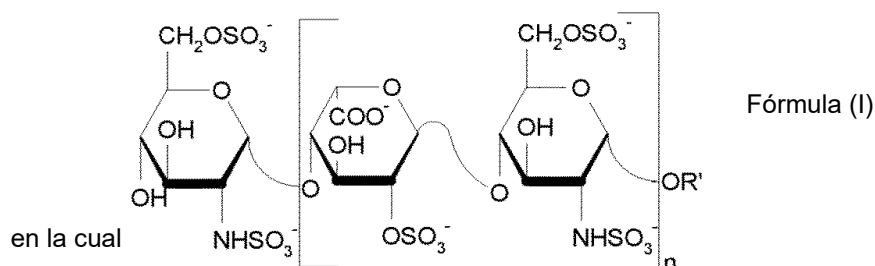
se administra en una dosis diaria de 30-320 mg a dicha mujer embarazada a término.

Incluso un aspecto de la invención es un método para el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, mediante el cual una cantidad terapéuticamente efectiva de tafoxiparina se administra a dicha mujer embarazada a término como monoterapia.

Un aspecto de la invención es el uso de tafoxiparina:

- (i) que tiene una actividad antifactor IIa de menos de 10 UI/mg;
- (ii) que tiene una actividad antifactor Xa de menos de 10 UI/mg; y
- (iii) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 4.6 a 6.9 kDa;

(iv) que tiene un sacárido que se presenta de manera predominante de la (Fórmula I):



n es un número entero de 2 a 20, de modo que las cadenas de polisacárido tienen de 2 a 20 unidades de disacárido correspondiente a pesos moleculares entre 1.2 y 12 kDa;

(v) en la cual las cadenas de polisacárido están esencialmente libres de ácidos idurónico y/o glucurónico no sulfatados químicamente intactos de las secuencias de pentasacárido que median el efecto anticoagulante; y

(vi) en la cual los glucosaminoglucanos químicamente modificados tienen una distribución de polisacáridos y sus correspondientes pesos moleculares expresados como % de peso acumulativo de conformidad con la tabla:

Masa molecular [kDa]	Peso acumulativo [%]
>10	4-15
>8	10-25
>6	22-45
>3	>70

para la fabricación de un medicamento para ser utilizado en una dosis diaria de 30-320 mg en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término.

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina es para ser utilizada como monoterapia.

En un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina como se utiliza de conformidad con la invención, es 50-320 mg.

En un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina como se utiliza de conformidad con la invención, es 50-300 mg.

Incluso en un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina como se utiliza de conformidad con la invención es 75-320 mg.

Incluso en un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina como se utiliza de conformidad con la invención es 75-300 mg.

Incluso en un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina como se utiliza de conformidad con la invención es 75-150 mg.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra en una dosis diaria de 50-320 mg, tal como 50-300 mg.

5 Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra en una dosis diaria de 75-320 mg, tal como 75-300 mg.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra en una dosis diaria de 75-150 mg.

10 Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra como monoterapia en una dosis diaria de 50-320 mg, tal como 50-300 mg.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra como monoterapia
15 en una dosis diaria de 75-320 mg, tal como 75-300 mg.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicha tafoxiparina se administra como monoterapia en una dosis diaria de 75-150 mg.

En un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad
20 con la invención es 30 mg por día; o 40 mg por día; o 50 mg por día; o 60 mg por día; o 70 mg por día; o 80 mg por día; o 90 mg por día; o 100 mg por día; o 110 mg por día; o 120 mg por día; o 130 mg por día; o 140 mg por día; o 150 mg por día; o 160 mg por día; o 170 mg por día; o 180 mg por día; o 190 mg por día; o 200 mg por día; o 210 mg por día; o 220 mg por día; o 230 mg por día; o 240 mg por día; o 250 mg por día; o 260 mg por día; o 270 mg por día; o 280 mg por día; o 290 mg por día; o 300 mg por día; o
25 310 mg por día; o 320 mg por día.

En un aspecto de la invención, la dosis diaria de tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad con la invención se selecciona a partir de cualquier dosis diaria de 30-320 mg, tal como 35-320 mg; 40-320 mg, tal como 45-320 mg; 50-320 mg, tal como 55-320 mg; 60-320 mg, tal como 65-320 mg; 70-320 mg, tal como 75-320 mg; 80-320 mg, tal como 85-320 mg; 90-320 mg, tal como 95-320 mg; 100-320 mg, tal como 105-320 mg; 110-320 mg, tal como 115-320mg; 120-320 mg, tal como 125-320 mg; 130-320mg, tal como 135-320 mg; 140-320 mg, tal como 145-320 mg; 150-320 mg, tal como 155-320 mg; 160-320 mg, tal como 165-320 mg; 170 a 320 mg, tal como 175-320 mg; 180-320 mg, tal como 185-320 mg; 190-320 mg, tal como 195-320 mg; 200-320 mg, tal como 205-320 mg; 210-320 mg, tal como 215-320 mg; 220- 320 mg, tal como 225-320 mg; 230-320 mg, tal como 235-320 mg; 240-320 mg tal como 245-320
30 mg; 250-320 mg, tal como 255-320 mg; 260-320 mg, tal como 265-320 mg; 270-320 mg, tal como 275-320 mg; 280-320 mg, tal como 285- 320 mg; y 290-320 mg, tal como 295-320 mg; 300-320 mg, tal como 305-320 mg; y 310-320 mg, tal como 315-320 mg.

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es para utilizar una vez al día.

Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es para utilizar dos veces al día.

Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es para utilizar tres veces al día.

5 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es para utilizar hasta 14 días (día 14 inclusive).

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es para utilizar por 1 día, o 2 días, o 3 días, o 4 días, o 5 días, o 6 días, o 7 días, o 8 días, o 9 días, o 10 días, o 11 días, o 12 días, o 13 días, o 14 días.

10 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual la dosis diaria de 30-320 mg de tafoxiparina se administra como una dosis doble (es decir 60-640 mg por día).

Incluso en un aspecto de la invención, tafoxiparina es para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, en el cual dicho individuo (mujer) es un individuo obeso(a) (mujer). La palabra **obeso** significa un individuo (mujer) que tiene un IMC (índice de masa corporal) de 15 30 o más, tal como 35 o más, o 40 o más, o 45 o más, o 50 o más.

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 36-42.

20 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 37-42. Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 38-42. Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 39-42. Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 40-42. Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 41-42. Incluso en un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término en la semana de gestación 42.

30 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina y el uso como se describe en la presente solicitud, es en una mujer embarazada a término tiene un cuello uterino inmaduro.

En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos.

35 En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 5 o menos.

En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 4 o menos.

En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 3 o menos.

En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 2 o menos.

En un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 1 o menos.

5 Un aspecto de la invención, la mujer embarazada a término tiene una puntuación de Bishop de 0.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término que es nulípara, en el cual la tafoxiparina se administra a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

10 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término que es nulípara, en el cual la tafoxiparina se administra como monoterapia a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término que es nulípara y que tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, en el cual la tafoxiparina se administra a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

15 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en el inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término que es nulípara y que tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, en el cual la tafoxiparina se administra como monoterapia a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina es para ser utilizada en una mujer embarazada a término que ha dado a luz antes, o que no ha dado a luz antes (nulípara).

20 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina es para ser utilizada para preparar a una mujer embarazada a término para el parto, como se describe en la presente solicitud.

En un aspecto de la invención, la tafoxiparina es para ser utilizada para preparar a una mujer embarazada a término para que logre un inicio espontáneo del parto, como se describe en la presente solicitud.

25 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada para facilitar que una mujer embarazada a término logre un inicio espontáneo del parto, como se describe en la presente solicitud.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada para apoyar a una mujer embarazada a término a que logre un inicio espontáneo del parto, como se describe en la presente solicitud.

30 Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada para iniciar un inicio espontáneo del parto en una mujer embarazada a término, como se describe en la presente solicitud.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada para remodelar el cuello uterino y el miometrio de una mujer embarazada a término para lograr un inicio espontáneo del parto, como se describe en la presente solicitud.

35 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina para ser utilizada como se describe en toda la descripción de la patente, comprende maduración cervical.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la maduración cervical en una mujer embarazada a término, en el cual la tafoxiparina se administra a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la maduración cervical en una mujer embarazada a término, en el cual la tafoxiparina se administra como monoterapia a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

5 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la maduración cervical en una mujer embarazada a término que tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, en el cual la tafoxiparina se administra como monoterapia a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la maduración cervical en una mujer embarazada a término que es nulípara y tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, en el cual la tafoxiparina se administra a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

10 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la maduración cervical en una mujer embarazada a término que es nulípara y tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, en el cual la tafoxiparina se administra como monoterapia a dicha mujer en una dosis diaria de 30-320 mg.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en la reducción del sufrimiento fetal del feto de una mujer embarazada a término.

15 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada como se describe en toda la descripción de la patente, que provee también un incremento en la tasa de partos vaginales. La frase “incremento en partos vaginales” significa que el tratamiento con tafoxiparina como se describe en la presente solicitud, reduce la necesidad de parto instrumentalizado.

20 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada como se describe en toda la descripción de la patente, para proveer una reducción de la necesidad de parto instrumentalizado. La frase “proveer una reducción de la necesidad de parto instrumentalizado” significa que la necesidad de parto instrumentalizado es menos frecuente en mujeres que han sido tratadas con tafoxiparina en comparación con la necesidad de parto instrumentalizado necesario en mujeres que no han sido tratadas con tafoxiparina.

25 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en una mujer embarazada a término que tiene un cuello uterino desfavorable.

Incluso un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en una mujer embarazada a término para desencadenar el inicio espontáneo del parto.

30 Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada en una mujer embarazada a término que tiene un cuello uterino desfavorable y en el cual dicha mujer se somete a una terapia desencadenante con tafoxiparina para lograr el inicio del parto.

Un aspecto de la invención es tafoxiparina para ser utilizada como una terapia desencadenante en una mujer embarazada a término que tiene un cuello uterino desfavorable, para reducir la necesidad de intervención de Atención Médica Estándar (Standard of Care (SOC por sus siglas en inglés)) con el fin de lograr el inicio del parto.

35 **Definiciones**

Tafoxiparina es un derivado de heparina con el código de compuesto de la compañía DF01. El nombre comercial internacional (International Nonproprietary Name (INN por sus siglas en inglés) para DF01 es tafoxiparina sódica. El número de registro CAS (CAS RN por sus siglas en inglés) para tafoxiparina es RN 1638190-65-4. DF01 es una forma despolimerizada de heparina esencialmente sin actividad anticoagulante.

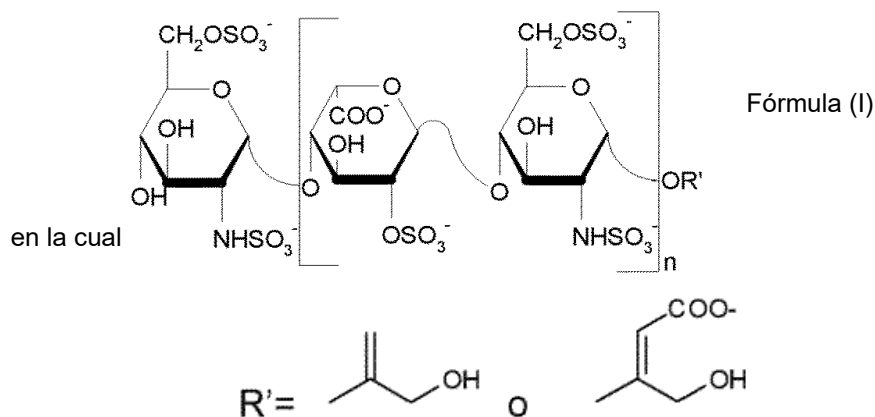
De manera más específica, la tafoxiparina es un derivado de heparina:

(i) que tiene una actividad antifactor IIa de menos de 10 UI/mg;

(ii) que tiene una actividad antifactor Xa de menos de 10 UI/mg; y

(iii) que tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de 4.6 a 6.9 kDa, tal como 5.0-6.9 kDa;

(iv) que tiene un sacárido que se presenta de manera predominante de la (Fórmula I):



n es un número entero de 2 a 20, de modo que las cadenas de polisacárido tienen de 2 a 20 unidades de disacárido correspondiente a pesos moleculares entre 1.2 y 12 kDa;

(v) en la cual las cadenas de polisacárido están esencialmente libres de ácidos idurónico y/o glucurónico no sulfatados químicamente intactos de las secuencias de pentasacárido que median el efecto anticoagulante; y

(vi) en la cual los glucosaminoglucanos químicamente modificados tienen una distribución de polisacáridos y sus correspondientes pesos moleculares expresados como % de peso acumulativo de conformidad con la tabla:

Masa molecular [kDa]	Peso acumulativo [%]
>10	4-15
>8	10-25
>6	22-45
>3	>70

Las cadenas de polisacárido presentes de manera predominante de la tafoxiparina tienen entre 6 y 12 unidades de disacárido con pesos moleculares de 3.6 -7.2 kDa.

La tafoxiparina puede tener glucosaminas y insaturadas de extremo no reductor presentadas como señales en el intervalo de 5.0 a 6.5 ppm en un espectro de ^1H -RMN con una intensidad (relación de %) de menos de 4% con relación a la señal a 5.42 ppm de la heparina nativa, y también puede producir señales a 5.95 ppm y 6.15 ppm en un espectro de ^1H -RMN.

La tafoxiparina puede comprender residuos de división de glicol de conformidad con la estructura química:

La frase **inicio espontáneo del parto** tal como se utiliza en la presente solicitud significa parto que se inicia sin ninguna otra intervención de Atención Médica Estándar (SOC) tal como amniotomía, el uso de catéteres con globo, o el uso de intervención farmacéutica, o cualquier combinación de las mismas.

15 La frase **inicio espontáneo del parto en combinación con intervención de SOC** tal como se utiliza en la presente solicitud significa parto que se logra en una mujer embarazada a término mediante tratamiento con monoterapia con tafoxiparina, tal como por un máximo de 7 días como se describe en la presente solicitud, y en la cual dicha monoterapia con tafoxiparina después se combina con terapia de SOC.

La abreviatura **LMWH** significa heparina de bajo peso molecular.

25 **Oxitocina** es un compuesto farmacéutico bien conocido (una hormona peptídica) para ser utilizada como terapia de Atención Médica Estándar para inducir o incrementar las contracciones del miometrio.

Intervención para inducción del parto significa que se utilizan métodos estándar para inducir el parto. Dichos métodos estándar son amniotomía, intervención farmacéutica o una combinación de ambas. La elección de cuál intervención se va a utilizar se basa principalmente en la madurez del cuello uterino. Si se considera que el cuello uterino está maduro, la estimulación mecánica sola o combinada con infusión intravenosa de oxitocina podría ser suficiente para iniciar el parto dentro de un período corto de tiempo, pero en casos en los que el cuello uterino es desfavorable, podría ser necesaria la intervención farmacológica en forma de una prostaglandina tal como PGE2 o PGE1, o globo cervical.

Catéter(es) con globo es/son un dispositivo utilizado para maduración cervical para ayudar a dilatar el cuello uterino.

Amniotomía, también conocida como ruptura artificial de membranas (AROM por sus siglas en inglés) o “romper el saco”, es la ruptura intencional del saco amniótico por un proveedor obstétrico.

La frase **intervención farmacéutica** tal como se utiliza en toda la descripción de patente significa un compuesto farmacéutico que se utiliza como terapia de Atención Médica Estándar en la inducción del parto.

5 La frase **preparar a una mujer para el parto** tal como se utiliza en la presente solicitud significa que se administra tafoxiparina a una mujer embarazada a término con el fin de proveer un inicio espontáneo del parto en dicha mujer, o para facilitar el proceso de nacimiento del bebé.

La frase **terapia desencadenante** para lograr el inicio del parto tal como se utiliza en la presente solicitud significa se administra tafoxiparina a una mujer embarazada a término con el fin de proveer un
10 inicio espontáneo del parto en dicha mujer, o para facilitar el proceso de nacimiento del bebé.

Una mujer con un cuello **uterino inmaduro** es una mujer que tiene una incapacidad para que se inicie espontáneamente un proceso de parto natural. Una mujer con un cuello uterino inmaduro por lo general tiene una puntuación de Bishop de 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, 1 o menos, o 0.

La **puntuación de Bishop** es una calificación de qué tan preparado está el cuello uterino para el
15 nacimiento vaginal de un bebé. La puntuación de Bishop también es conocida como puntuación del cuello uterino, y es un sistema de puntuación preparto para ayudar al médico a predecir si se va a requerir o no la inducción del parto. Una puntuación de Bishop de 8 o mayor es considerada en el campo de la obstetricia como favorable para el parto vaginal espontáneo sin la necesidad de inducción del parto. Una puntuación de Bishop de 6 o menos podría ser considerada como un cuello uterino
20 desfavorable, y que probablemente va a requerir inducción del parto.

Maduración cervical es un proceso de remodelación que da como resultado un ablandamiento del cuello uterino. El proceso de maduración cervical se juzga mediante estimación de los cambios en la puntuación de Bishop.

Dilatación cervical se refiere a qué tantos centímetros se ha abierto el cuello uterino de una
25 mujer. Durante un parto vaginal, el cuello uterino necesita estar dilatado aproximadamente 10 centímetros antes de que la mujer pueda empezar a empujar.

Inicio del parto tal como se utiliza en la presente solicitud se define como el último registro de 4 cm de dilatación cervical visualizada en el parto grama y en el avance del parto.

La palabra **monoterapia** tal como se utiliza en la presente solicitud, significa el tratamiento de
30 una mujer embarazada a término con tafoxiparina solamente.

La frase **mujer embarazada a término** tal como se utiliza en la presente solicitud es una mujer que tiene 36 semanas de embarazo o más, tal como 37 semanas de embarazo, o 38 semanas de embarazo, o 39 semanas de embarazo, o 40 semanas de embarazo, o 41 semanas de embarazo, o 42
semanas de embarazo.

35 La frase **embarazada postérmino** o **embarazo postérmino** significa una mujer embarazada que tiene más de 42 semanas de embarazo.

La frase **mujer nulípara** significa una mujer embarazada que no ha estado previamente embarazada, o una mujer que no ha dado a luz previamente.

La frase **sufrimiento fetal** se define como cardiotocografía anormal y/o acidosis en la sangre del cuero cabelludo fetal. El feto por lo general reacciona al inicio de la asfixia con una serie de respuestas, principalmente una redistribución complejamente regulada del flujo sanguíneo que sirve para limitar los efectos perjudiciales de la limitación de oxígeno en los órganos vitales. Esto permite que el feto sobreviva intacto a la asfixia a menos que la agresión sea profunda o prolongada. Las tensiones de asfixia más comunes impuestas al feto durante el parto son insuficiencia del flujo sanguíneo uterino, o insuficiencia del flujo sanguíneo umbilical, y ocasionalmente disminución en la oxigenación arterial uterina.

La frase **parto operatorio** o **parto con operación** significa parto por cesárea, (CS por sus siglas en inglés) y parto instrumentalizado.

La frase **parto instrumentalizado** significa parto con fórceps y extracción con ventosa.

La frase **parto operatorio debido a sufrimiento fetal (ODFD** por sus siglas en inglés) significa parto por cesárea (CS) y/o parto instrumentalizado tal como parto con fórceps y/o extracción con ventosa, que se realiza en la mujer embarazada a término para el nacimiento del bebé en casos en los que existen signos de que el feto no está bien (es decir sufrimiento fetal).

La palabra **parto** significa la culminación del periodo de embarazo de una mujer con el nacimiento de un bebé.

La frase **dar a luz sin complicaciones** (parto sin complicaciones) significa que una mujer puede lograr dar a luz a un bebe sin la necesidad de intervención tal como cesárea, o la necesidad de utilizar parto instrumentalizado.

Grupo de respuesta I significa individuos en el estudio clínico PPL17 como se describe en la presente solicitud, que entran en inicio espontáneo del parto después de haber sido tratados con 1-7 dosis de tafoxiparina.

Grupo de respuesta II significa individuos en el estudio clínico PPL17 como se describe en la presente solicitud, a quienes se les dan 4-7 dosis de tafoxiparina sin que entren en inicio espontáneo del parto, pero cuyos individuos logran un cuello uterino maduro (definido como una puntuación de Bishop ≥ 6). Un individuo en el grupo de respuesta II se puede inducir al parto de conformidad con el Tratamiento Médico Estándar normal tal como amniotomía y tratamiento con oxitocina, pero no antes de que se les haya dado 4 dosis de tratamiento de tafoxiparina.

Grupo de respuesta III significa individuos en el estudio clínico PPL17 como se describe en la presente solicitud, quienes han sido tratados con 7 dosis de tafoxiparina sin que entren en inicio espontáneo del parto, y cuyos individuos tienen un cuello uterino inmaduro. Un individuo en el grupo de respuesta III deberán ser tratados con un catéter con globo cervical el cual deberá permanecer en el cuello uterino hasta que éste sea expulsado, o hasta un máximo de 24 horas. Si el cuello uterino sigue estando inmaduro después de 24 horas del tratamiento con catéter con globo, el individuo se trata con PGE-1 oral de conformidad con los procedimientos clínicos rutinarios. Cuando el cuello uterino está maduro (puntuación de Bishop ≥ 6), el paciente debe ser inducido al parto con amniotomía y oxitocina. Si el individuo no entra en parto después de tratamiento con PGE-1 y oxitocina, el individuo deberá ser manejado a discreción del médico tratante.

Grupo de respuesta IV significa individuos en el estudio clínico PPL17 como se describe en la presente solicitud, cuyos individuos requieren inducción del parto antes de haber sido tratados con 7 dosis de tafoxiparina, debido a razones médicas.

La abreviatura **NICU** tal como se utiliza en el estudio clínico PPL17 como se describe en la presente solicitud, significa Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

En toda la descripción de patente y en las reivindicaciones, las palabras **individuo, paciente y mujer** se pueden utilizar de manera intercambiable, y significan una mujer embarazada a término como se define en la presente solicitud.

Las formas en singular “un”, “una” y “el(la)” también pueden ser referidas en plural.

La abreviatura **IUGR** significa restricción de crecimiento intrauterino, y es un término que se utiliza cuando el bebé en el útero (un feto) no crece como se esperaba y no es tan grande como se esperaría para la etapa del embarazo de la madre (es decir una edad gestacional de un bebé no nacido). La razón para IUGR puede ser nutrición, flujo sanguíneo y oxígeno de la placenta insuficientes para el feto.

La expresión registro de **CTG** significa cardiotocografía, y en obstetricia es un método técnico para registrar (-grafía) el latido del corazón fetal utilizando ultrasonido (cardio-) y las contracciones uterinas (-toco-) durante el embarazo. La máquina que se utiliza para realizar el monitoreo se llama cardiotocógrafo, comúnmente conocida como un monitor fetal.

Tocolíticos son medicamentos anti-contracción o medicamentos supresores del parto utilizados para suprimir el parto prematuro. Los medicamentos tocolíticos comúnmente utilizados incluyen agonistas β_2 , bloqueadores del canal de calcio, NSAIDs, y sulfato de magnesio. Éstos pueden ayudar a retardar el parto prematuro suprimiendo las contracciones del músculo uterino y su uso está pensado para reducir la morbilidad y mortalidad fetal asociadas con nacimiento prematuro.

Puntuación de Apgar es un sistema de puntuación que es utilizado comúnmente por un obstetra para evaluar el nivel de oxígeno de un bebé recién nacido y el riesgo de asfixia. La evaluación comprende 5 parámetros que pueden dar 0 a 2 puntos cada uno (es decir un máximo de 10 puntos en cada punto de tiempo para la evaluación de Apgar). La evaluación por lo general se realiza a 1, 5 y 10 minutos después del nacimiento en todos los neonatos, y después de esto cada 5 minutos en caso de vigilancia neonatal continuada.

Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

La tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad con la invención, se puede administrar como una composición farmacéutica adecuada para administración sistémica. Los ejemplos de administración sistémica incluyen administración parenteral, tal como mediante administración subcutánea, inyección intravenosa o administración intramuscular.

La tafoxiparina tal como se utiliza de conformidad con la invención, también se puede administrar mediante administración local. Los ejemplos de administración local que pueden ser útiles para administrar la tafoxiparina de conformidad con la invención incluyen administración oral, administración vaginal o administración o rectal.

Para la administración parenteral, la tafoxiparina se puede incorporar en una solución o suspensión, la cual también puede contener uno o más adyuvantes tales como diluyentes estériles tal

como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicol, glicerol, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos, antioxidantes, agentes quelantes, amortiguadores y agentes para ajustar la osmolalidad. La formulación farmacéutica parenteral se puede usar para llenar ampollas, viales, jeringas desechables o como arreglos para infusión, tal como para autoadministración.

- 5 En un aspecto de la invención, la tafoxiparina como se describe de conformidad con la invención, es para ser utilizada mediante autoadministración por la mujer embarazada en un escenario ambulatorio.

Ejemplos

Fabricación de tafoxiparina

- 10 La tafoxiparina, como se describe y utiliza de conformidad con la invención, se puede preparar siguiendo el procedimiento de síntesis como se describe en los Ejemplos 1 a 9 de la solicitud de patente publicada WO 2013/095279 o los Ejemplos 1 a 3 del documento WO 2014/202982.

En los experimentos con miógrafo efectuados más adelante, la tafoxiparina fue provista por Dilafor AB, Suecia, como una solución de 150 mg/mL:

Ingrediente	Concentración	Función
Tafoxiparina (DF01)	150 mg/mL	API
Fosfato de sodio	15 mM	Amortiguador de pH
Ácido clorhídrico	Según se requiera	Ajustador de pH
Hidróxido de sodio	Según se requiera	Ajustador de pH
Agua para inyección	A 1 ml	Solvente/Diluyente

Prueba clínica de Fase II

- 20 Se efectúa una prueba clínica de fase II como un estudio de prueba de concepto con grupo en paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Parte A) con un estudio de seguimiento para búsqueda de dosis condicional (Parte B) para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y respuesta a la dosis de tafoxiparina administrada por vía subcutánea como un complemento para terapia de inducción en mujeres embarazadas a término, nulíparas con un cuello uterino no maduro. El estudio se efectuó en Suecia y Finlandia (PPL17), y una descripción del estudio por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) se puede encontrar en el sitio web del Registro de Pruebas Clínicas de la UE (www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=PPL17).

- 25 Se aleatorizan un total de 170 mujeres embarazadas a término para recibir ya sea 300 mg de tafoxiparina, o placebo correspondiente (vehículo), administrado por vía subcutánea cada 24±3 horas y hasta un total de 7 dosis, o hasta el parto (Parte A).

En el estudio de seguimiento de búsqueda de dosis (Parte B), se aleatorizan un total de 164 mujeres embarazadas a término para recibir ya sea 75 o 150 mg de tafoxiparina administrada por vía subcutánea cada 24±3 horas desde el inicio de la inducción del parto y hasta un total de 7 dosis, o hasta el parto.

- 35 Los individuos que entran en ≥ 37 semanas de gestación podrían estar sujetos al procedimiento de consentimiento informado.

Objetivos primarios

Evaluar la eficacia de tafoxiparina en la maduración cervical/velocidad de maduración cervical, durante y hasta los primeros siete días del tratamiento, medida mediante la puntuación de Bishop. Todas

las mujeres deben ser examinadas para verificar el estado cervical antes del reclutamiento.

Objetivos secundarios

Evaluar la seguridad, tolerabilidad y respuesta a la dosis maternal y neonatal de tafoxiparina como una terapia complementaria en mujeres embarazadas a término, nulíparas con un cuello uterino no maduro sometidas a inducción de parto.

Se van a monitorear los siguientes puntos finales:

El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el incremento en la puntuación de Bishop de ≥ 2 puntos o el inicio espontáneo del parto, lo que ocurra primero. El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el incremento en la puntuación de Bishop de ≥ 3 puntos o el inicio espontáneo del parto, lo que ocurra primero. El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el incremento en la puntuación de Bishop de ≥ 4 puntos o el inicio espontáneo del parto, lo que ocurra primero.

La maduración cervical según se mide mediante el cambio desde la línea basal hasta el final del tratamiento en la puntuación de Bishop.

El tiempo desde el inicio del parto hasta el parto, en el cual el inicio del parto se define como el último registro de 4 cm de dilatación cervical visualizado en el partograma y el progreso del parto, o el último registro de 4 cm de dilatación cervical en combinación con amniotomía y administración intravenosa de oxitocina.

La proporción de mujeres con tiempo de parto ≤ 8 horas.

La proporción de mujeres con parto establecido ≥ 12 horas.

La dosificación total del fármaco del estudio (IMP).

La proporción de mujeres con inicio espontáneo del parto (grupo de Respuesta I).

La proporción de mujeres con un cuello uterino maduro (grupo de Respuesta I+II + III).

La proporción de mujeres que deben ser inducidas al parto por razones médicas de conformidad con la práctica clínica (grupo de Respuesta IV).

Fármaco del estudio (Producto médico en investigación, IMP por sus siglas en inglés)

Parte A del estudio

La tafoxiparina/placebo son provistos por Dilafor AB al sitio como kits diseñados para constituir 300 mg de tafoxiparina o placebo para administración diaria. Aparte de la sustancia activa, cada ml del fármaco del estudio va a constituir solución amortiguadora de fosfato 0.015 M. El kit de medicamento del estudio para cada paciente va a contener 8 dosis que consisten de 2 viales que contienen un volumen extraíble mínimo de 1.6 ml de 150 mg/ml de tafoxiparina o placebo. Una dosis es una dosis de reserva en caso de que una dosis se vuelva no utilizable. El producto en investigación se debe administrar por vía subcutánea cada 24 ± 3 horas por el personal del sitio hasta por 7 dosis, o hasta el parto. En cada momento de dosificación 1.0 ml del fármaco se van a extraer desde cada uno de los 2 viales y se inyectan como inyecciones s.c. separadas en la región abdominal o de la cadera.

Parte B del estudio

La tafoxiparina/placebo son provistos por Dilafor AB al sitio como kits diseñados para constituir 75 o 150 mg de tafoxiparina para administración diaria. Aparte de la sustancia activa, cada ml del fármaco del estudio va a constituir solución amortiguadora de fosfato 0.015 M. El kit de medicamento del estudio para cada paciente va a contener 8 dosis que consisten de 2 viales para cada ocasión de

inyección que contienen un volumen extraíble mínimo de 1.6 ml de 150 mg/ml de tafoxiparina o placebo. Para individuos que reciben 75 mg de tafoxiparina, un vial va a contener sustancia activa y uno contiene placebo. Para individuos que reciben 150 mg de tafoxiparina, ambos viales van a contener sustancia activa. Una dosis es una dosis de reserva en caso de que una dosis se vuelva no utilizable. El producto en investigación se debe administrar por vía subcutánea cada 24 ± 3 horas por el personal del sitio hasta por 7 dosis, o hasta el parto. En cada momento de dosificación, 0.5 ml del fármaco se van a extraer desde cada uno de los 2 viales y se inyectan como inyecciones s.c. separadas en la región abdominal o de la cadera.

Producto en investigación (Placebo)

Se va a proveer al sitio solución salina de placebo de igualación que contiene 9 mg/ml de solución de cloruro de sodio (NaCl). La solución salina de placebo va a ser indistinguible de las soluciones activas en apariencia, olor y envasado.

Producto no en investigación

Se va a verificar el estado cervical y en mujeres con una puntuación de Bishop por debajo de 6 después de 7 días, se inserta un catéter con globo, el catéter con globo se expulsa o se retrae después de un máximo de 24 horas. Si el tratamiento de catéter con globo no es exitoso, se puede administrar tratamiento con PGE-1 oral de conformidad con la práctica clínica. Los catéteres con globo cervicales y la PGE-1 serán provistos por el hospital.

En caso de un cuello uterino maduro (habitualmente a una puntuación de Bishop ≥ 6 según es calificado por el médico responsable) después de 4-7 inyecciones, se pueden utilizar amniotomía y oxitocina con el fin de inducir el parto.

Tratamiento del estudio e inducción del parto

Si se encuentra que el individuo es elegible para el estudio, va a ser aleatorizada al tratamiento del estudio, es decir 300 mg de tafoxiparina o placebo correspondiente diariamente (Parte A), o 75 o 150 mg diariamente (Parte B).

Si la línea basal ocurre ≤ 24 horas después del tamizaje, los criterios de inclusión/exclusión, signos vitales, palpación cervical y medicación concomitante (Madre) no se van a repetir antes del tratamiento con el IMP.

El individuo se incluye en el estudio cuando el tratamiento del estudio se inicia por medio de la primera inyección del IMP. En la Parte A del estudio, la dosis diaria de tafoxiparina va a ser 300 mg administrados una vez diariamente.

En la Parte B del estudio, la dosis diaria de tafoxiparina va a ser 150 mg o 75 mg, administrados una vez diariamente. En cada instancia de dosificación diaria, el individuo va a recibir inyecciones SC.

La medicación del estudio va a ser administrada por vía subcutánea en la región abdominal o de la cadera hasta por un total de 7 dosis o hasta la inducción del parto o el inicio espontáneo del parto. Si el cuello uterino aún no está maduro después de 7 dosis de IMP, al paciente se administra catéter con globo cervical como un medio de inducción del parto.

La palpación cervical se debe efectuar diariamente. No se debe efectuar barrido de membranas para iniciar el parto durante el tratamiento del IMP ni antes de un cuello uterino maduro.

Grupo de Respuesta I

Los individuos que entran en inicio espontáneo del parto después de 1-7 dosis del IMP deben ser gestionados de conformidad con las rutinas clínicas.

Grupo de Respuesta II

- 5 Los individuos a los que se han administrado 4-7 dosis sin que entren en inicio espontáneo del parto, pero con un cuello uterino maduro (Puntuación Bishop ≥ 6), deben ser inducidos a entrar en parto mediante amniotomía y tratamiento con oxitocina, pero no antes de que se hayan administrado 4 dosis de tratamiento.

Grupo de Respuesta III

- 10 Los individuos a los que se administran 7 dosis del IMP sin que entren en inicio espontáneo del parto y con un cuello uterino no maduro, deberán ser tratados con un catéter con globo cervical provisto por el hospital de conformidad con las instrucciones provistas por el patrocinador. El catéter con globo debe permanecer en el cuello uterino hasta que sea expulsado o hasta las 24 horas. Si el cuello uterino todavía no está maduro después de 24 horas de tratamiento con catéter con globo, se debe administrar al individuo tratamiento con PGE-1 por vía oral de conformidad con la rutina clínica.
- 15 Si el cuello uterino está maduro (puntuación de Bishop ≥ 6), se debe inducir al paciente a entrar en parto con amniotomía y oxitocina. Si no entra en parto después de tratamiento con PGE-1 y oxitocina, debe ser gestionado a discreción del médico tratante.

- 20 Se debe efectuar un registro de CTG con relación al tratamiento con PGE-1 de conformidad con la práctica clínica. La CTG anormal con signos de hipercontractilidad se va a tratar de conformidad con las rutinas clínicas y con tocolíticos si es necesario.

Grupo de Respuesta IV

El individuo debe ser inducido a entrar en parto antes de que se hayan administrado 7 dosis de IMP debido a razones médicas o por exigencia del individuo. Debe ser gestionado de conformidad con la práctica clínica.

- 25 Conducción de la prueba

Los siguientes procedimientos se repiten cada 24 horas o hasta que se haya registrado un cuello uterino maduro (Puntuación Bishop ≥ 6):

- Palpación cervical y puntuación de Bishop
- Signos vitales (Presión sanguínea (materna), frecuencia cardíaca (materna))
- 30 ▪ Cardiotocografía (vigilancia fetal)
- Administración del fármaco del estudio
- Reacciones en el sitio de inyección
- Medicación concomitante (materna)
- Eventos adversos (maternos/fetales)

- 35 Si el tratamiento con catéter con globo se instituye después de 7 días de tratamiento con IMP se llevan a cabo los siguientes procedimientos cuando el catéter con globo es expulsado o después de 24 horas.

- Signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca)
- Palpación cervical después de 24 horas o cuando el catéter con globo es expulsado
- Reacciones en el sitio de inyección

- Medicación concomitante (materna)
- Eventos adversos (materna/fetal)

Si el cuello uterino todavía no está maduro después de 24 horas de tratamiento con catéter con globo, se puede administrar tratamiento con PGE-1 oral de conformidad con la práctica clínica. Se debe efectuar un registro de CTG durante los 20-30 minutos antes y 1 hora después de cada dosis de PGE-1. Se deben registrar los eventos adversos (maternos/fetales).

Los puntos finales de seguridad y tolerabilidad secundarios incluyen:

1. Proporción de pacientes sometidos a cesáreas (CS).
2. Proporción de pacientes sometidos a partos instrumentalizados (parto por extracción con ventosa (VE)/fórceps).
3. Resultado fetal medido como peso al nacer, puntuación Apgar, acidosis ($\text{pH} < 7.10$) y/o exceso de bases < -12 mmol/L arterial o venosa en la sangre del cordón umbilical.
4. Indicaciones para parto operatorio.
5. Proporción de sufrimiento fetal.
6. Indicación de derivación a unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU).
7. Proporción de bebés que se quedan en la NICU durante > 48 horas.
8. Hiperestimulación uterina que requiere tratamiento con tocolíticos.
9. Proporción de pacientes con hemorragia posparto (PPH) > 2000 ml.

Criterios de selección

Inclusión

Con el fin de participar en este estudio, los individuos deben satisfacer todos los siguientes criterios de inclusión: mujeres embarazadas de ≥ 18 y ≤ 64 años de edad que son nulíparas, tienen un cuello uterino no maduro con ≤ 4 puntos de conformidad con la puntuación de Bishop (escala de 0-10 puntos), y que están planeadas para inducción de parto después de 4-7 días de tratamiento con IMP.

Edad gestacional > 37 semanas confirmada mediante ultrasonido antes de las 21 semanas de gestación. Embarazo de un solo objeto. El individuo, de acuerdo a la discreción del Investigador, es capaz de cumplir con los requerimientos del protocolo incluyendo la capacidad de estar presente en todos los controles requeridos. El Investigador responsable de obtener el consentimiento informado firmado de todos los individuos antes de incluir al individuo en cualquiera de los procedimientos relacionados con el estudio.

Los ejemplos de diagnóstico como una base para la inducción son embarazo postérmino (40-41 semanas de gestación), diabetes gestacional, diabetes tipo 1 (bien controlada), preeclampsia (presión sanguínea (BP sus siglas en inglés) diastólica < 100 , sistólica < 140), hipertensión (bien controlada), hepatosis (sin ácidos biliares séricos clínicamente elevados significativos), edad materna ≥ 40 años, razones humanitarias-psicosociales, y/o oligohidramnios.

Exclusión

Con el fin de participar en el estudio los individuos no deben satisfacer ninguno de los siguientes criterios de exclusión: individuos que son incapaces de entender las instrucciones por escrito y verbales en el idioma local; presentación de nalgas y otras presentaciones fetales anormales; cicatriz uterina previa; ruptura espontánea de las membranas en el momento de la inclusión; CTG patológica en el

- momento de la inclusión; peso fetal estimado > 2SD del peso fetal normal estimado diagnosticado anteriormente mediante ultrasonido y documentado en el historial del paciente; IMC de la madre > 35 al comienzo del embarazo; IUGR conocida definida como $\leq$ 2SD del normal; presencia de eclampsia; preeclampsia grave; síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, y plaquetas bajas);
- 5 sangrado vaginal clínicamente significativo que necesita hospitalización en el tercer trimestre; placenta previa; trastornos de coagulación previamente conocidos (Leiden, heterocigoto - OK); tratamiento con heparina/producto LMWH durante los seis meses previos; uso actual cualesquiera fármacos que interfieran con la hemostasis tal como medicación anticoagulante oral, compuestos de fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID por sus siglas en inglés) y antagonistas de la vitamina K; uso
- 10 actual de compuestos de ácido acetilsalicílico (ASA) o uso dentro la semana precedente a la inclusión; diagnosticados con VIH o hepatitis aguda; historial conocido de alergia a heparina estándar y/o heparina LMWH; historial de trombocitopenia inducida por heparina; abuso actual de drogas o alcohol que en opinión del Investigador debería impedir la participación en el estudio; participación actual en otros estudios de tratamiento medicinal intervencionista; el individuo tiene miedo a las agujas lo cual el Investigador cree que va
- 15 afectar el cumplimiento con la medicación del estudio; cualquier condición, valor de laboratorio o medicación relevante que, en opinión del investigador, hace que el individuo no sea idóneo para ingreso en el estudio.

Parto

- El inicio del parto se define como el último registro de 4 cm de dilatación cervical visualizado en el partograma y el progreso del parto, o el último registro de 4 cm de dilatación cervical en combinación
- 20 con amniotomía y administración intravenosa de oxitocina.

El registro de la CTG se va a efectuar de manera continua durante el parto establecido.

Si ocurre progreso lento del parto (dilatación cervical < 1 cm por/hora durante 3 horas) o la detención del parto (ningún progreso durante 3 horas) en pacientes que todavía no reciben tratamiento con oxitocina, se les debe administrar tratamiento con oxitocina de conformidad con la práctica clínica.

- 25
- Se van a evaluar y registrar las características del bebé recién nacido.
 - Se va a recolectar sangre arterial o venosa del cordón umbilical para los análisis de acidosis (pH < 7.10) y/o exceso de bases < -12 mmol/L
 - Después del parto, el individuo va a permanecer en la clínica de conformidad con la práctica clínica hasta la Descarga.

- 30 El punto final de eficacia primario es la “velocidad de maduración cervical durante los primeros siete días de tratamiento, medido mediante la Puntuación Bishop”.

65 % de las mujeres que entran en parto en la Parte A de este estudio clínico, tienen una puntuación de Bishop de 0-2, y 35 % de las mujeres que entran en la Parte A del estudio tienen una puntuación de Bishop de 3-4.

Resultados

Como se muestra en la **Fig. 1**, 41.1% de las mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina (37 de 90 mujeres) logran el inicio espontáneo del parto (valor p=0.089; el valor p para la parte A del estudio es de 0.080).

42.4% de las mujeres tratadas con 150 mg de tafoxiparina (36 de 85 mujeres) logran el inicio espontáneo del parto (valor p 0.039). 40.2% de las mujeres tratadas con 75 mg de tafoxiparina (33 de 82 mujeres) logran el inicio espontáneo del parto (valor p 0.102). Solamente el 28.7% de las mujeres tratadas con placebo (25 de 87 mujeres) logran el inicio espontáneo del parto.

5 Por lo tanto, la tafoxiparina en las tres dosis 300 mg, 150 mg y 75 mg respectivamente, es efectiva para lograr el inicio espontáneo del parto.

La **Fig. 2** muestra el tiempo de parto hasta el momento del parto vaginal para mujeres con inicio espontáneo del parto y las cuales han sido tratadas con 300 mg de tafoxiparina (valor $p=0.070$), 150 mg de tafoxiparina (valor p 0.654) y 75 mg de tafoxiparina (valor p 0.114), respectivamente, en comparación
10 con mujeres que han sido tratadas con placebo. Los datos muestran que las mujeres que han sido tratadas con tafoxiparina no solamente tienen un inicio espontáneo del parto, sino que también tienen un tiempo de parto hasta el parto vaginal más corto en comparación con el placebo.

La **Fig. 3** muestra el cambio de la puntuación de Bishop (madurez del cuello uterino) en mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina y 75 mg de tafoxiparina, y placebo,
15 respectivamente, y con inicio espontáneo del parto. Como se muestra en esta figura, los datos claramente indican que las mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina y 150 mg de tafoxiparina respectivamente, logran el inicio espontáneo del parto en un punto de tiempo más temprano que las mujeres tratadas con 75 mg de tafoxiparina y placebo, respectivamente. Estos datos también apoyan que la tafoxiparina en las dosis de 300 mg y 150 mg, tienen ambas un efecto benéfico en la maduración cervical.

La **Fig. 4** muestra el modo de parto vaginal para mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina y 75 mg de tafoxiparina, y placebo, respectivamente, y con un inicio espontáneo del parto. Como se observa en la gráfica, de las mujeres que logran el inicio espontáneo del parto, solamente el 18.2% de las mujeres (6 de las 33 mujeres) tratadas con 300 mg de tafoxiparina necesitaron parto instrumentalizado (valor $p=0.048$) (el valor p para la parte A del estudio es de 0.053). De las mujeres que han sido tratadas con
25 150 mg de tafoxiparina y con un inicio espontáneo del parto, solamente el 28.1% (9 de las 32 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado (valor p 0.422). De las mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina y con un inicio espontáneo del parto, solamente el 24.1% (7 de las 29 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado (valor $p=0.181$). Para mujeres tratadas con placebo y con un inicio espontáneo del parto, 45.5% (10 de las 22 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado.

30 Esto significa que para las mujeres tratadas con 300 mg de tafoxiparina, el 81.8% (27 de las 33 mujeres) lograron el inicio espontáneo del parto con un parto sin complicaciones. Para las mujeres tratadas con 150 mg de tafoxiparina, el 71.9% (23 de las 32 mujeres) lograron el inicio espontáneo del parto con un parto sin complicaciones, y las mujeres tratadas con 75 mg de tafoxiparina, 75.9% (22 de las 29 mujeres) lograron el inicio espontáneo del parto con un parto sin complicaciones. En el grupo con placebo, solamente
35 el 54.5% (12 de las 22 mujeres) lograron el inicio espontáneo del parto y parto vaginal sin complicaciones.

En conclusión, las tres dosis de tafoxiparina (300 mg, 150 mg y 75 mg) son efectivas para reducir la necesidad de parto instrumentalizado en mujeres con un inicio espontáneo del parto, en comparación con el placebo.

La **Fig. 5** muestra el modo de parto para mujeres con un inicio espontáneo del parto y tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina y placebo, respectivamente. Como se observa en la gráfica, se obtuvieron los siguientes resultados para las mujeres con inicio espontáneo del parto:

73% (es decir 27 de las 37 mujeres) tratadas con 300 mg de tafoxiparina logran el parto mediante parto vaginal y sin necesidad de parto instrumentalizado, ni cesárea. 63.9% (23 de 36 mujeres) tratadas con 150 mg de tafoxiparina logran el parto mediante parto vaginal y sin necesidad de parto instrumentalizado ni cesárea. 66.7% (22 de 33 mujeres) tratadas con 75 mg de tafoxiparina logran el parto mediante parto vaginal y sin necesidad de parto instrumentalizado ni cesárea. Para el grupo de las mujeres tratadas con placebo, solamente el 48% (es decir 12 de las 25 mujeres) logran el parto mediante parto vaginal y sin necesidad de parto instrumentalizado ni cesárea.

Esta gráfica también muestra que de las mujeres con inicio espontáneo del parto y tratadas con 300 mg de tafoxiparina, solamente el 27% de las mujeres (es decir 10 de las 37 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado o cesárea para lograr el parto. En las mujeres con inicio espontáneo del parto y tratadas con 150 mg de tafoxiparina, solamente el 36.1% de las mujeres (13 de 36 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado o cesárea para lograr el parto. En las mujeres con inicio espontáneo del parto y tratadas con 75 mg de tafoxiparina, solamente el 33.3% de las mujeres (11 de 33 mujeres) necesitaron parto instrumentalizado o cesárea para lograr el parto. Esto se debe comparar con el grupo con placebo, en el cual el 52% de las mujeres (es decir 13 de las 25 mujeres) tratadas con placebo necesitaron parto instrumentalizado o cesárea.

A partir de estos datos, se puede concluir que la tafoxiparina en las tres dosis 300 mg, 150 mg y 75 mg, es efectiva para que una mujer logre el parto mediante parto vaginal y con menos necesidad de parto instrumentalizado o cesárea, en comparación con el placebo.

Efecto de la tafoxiparina para el inicio del parto con intervención

El efecto de 300 mg, 150 mg y 75 mg de tafoxiparina para el inicio de parto con intervención, se compara con el placebo.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Inicio del parto con intervención

Parámetro	Tafoxiparina 300 mg [n=91]	Tafoxiparina 150 mg [n=85]	Tafoxiparina 75 mg [n=83]	Placebo [n=88]	No. total de individuos en las Partes A y B [n=347]
Parto inducido	53 (58.2%)	48 (56.5%)	48 (57.8%)	62 (70.5%)	211 (60.8%)
Inducción del parto con catéter con globo	42 (46.2%)	37 (43.5%)	35 (42.2%)	51 (58.0%)	165 (47.6%)
Parto inducido con oxitocina	45 (49.5%)	38 (44.7%)	34 (41.0%)	48 (54.5%)	165 (47.6%)
Parto inducido con amniotomía	50 (54.9%)	39 (45.9%)	46 (55.4%)	50 (56.8%)	185 (53.3%)
Parto inducido con PGE-1	5 (5.5%)	7 (8.2%)	7 (8.4%)	9 (10.2%)	28 (8.1%)

Como se muestra en la **Tabla 1**, se lograron los siguientes resultados sorprendentes:

a. 70.5% de las mujeres tratadas con placebo necesitaron algún tipo de intervención para la inducción del parto, en comparación con solamente el 58.2% para mujeres que han sido tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 56.5% para mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, y 57.8 % para mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina.

b. 58.0% de las mujeres en el grupo con placebo fueron sometidas al uso de un catéter con globo para inducir a la mujer a entrar en parto, en comparación con solamente 46.2% en el grupo que ha sido tratado con 300 mg de tafoxiparina, 43.5% para mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, y 42.2% para mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina.

c. 54.5% de las mujeres en el grupo con placebo fueron sometidas a tratamiento con oxitocina para inducir a la mujer a entrar en parto, en comparación con solamente 49.5% en el grupo que ha sido tratado con 300 mg de tafoxiparina, 44.7% para mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, y 41.0% para mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina.

d. 56.8% de las mujeres en el grupo con placebo fueron sometidas a amniotomía para inducir a la mujer a entrar en parto, en comparación con solamente 54.9% en el grupo que ha sido tratado con 300 mg de tafoxiparina, 45.9% para mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, y 55.4% para mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina.

e. 10.2% de las mujeres en el grupo con placebo fueron sometidas a tratamiento con PGE-1 para inducir a la mujer a entrar en parto, en comparación con solamente 5.5% en el grupo que ha sido tratado con 300 mg de tafoxiparina, 8.2% para mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, y 8.4% para mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina.

En conclusión, la tafoxiparina en las tres dosis reduce la necesidad de intervención con el fin de lograr el inicio del parto, en comparación con el placebo.

Sufrimiento fetal

Se evalúa el sufrimiento fetal en mujeres que han sido sometidas a parto operatorio (es decir cesárea o parto instrumentalizado) y que han sido tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina, 75 mg de tafoxiparina y placebo, respectivamente.

Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Efecto de la tafoxiparina en el parto operatorio por sufrimiento fetal (ODFD)

	Tafoxiparina 300 mg [n=91]	Tafoxiparina 150 mg [n=85]	Tafoxiparina 75 mg [n=83]	Placebo [n=88]	Total [n=347]
Número de pacientes con parto operatorio	32 (35.2%)	41 (48.2%)	32 (38.6%)	40 (45.5%)	145 (41.8%)
Sufrimiento fetal como indicación para parto operatorio	11 (12.1%)	20 (23.5%)	16 (19.3%)	20 (22.7%)	67 (19.3%)

Como se observa en la Tabla 2, de las 91 mujeres que han sido tratadas con 300 mg de tafoxiparina, 11 mujeres (12.1%) requirieron parto operatorio debido a sufrimiento fetal (ODFD). De las 85 mujeres que han sido tratadas con 150 mg de tafoxiparina, 20 mujeres (23.5%) requirieron parto

operatorio debido a sufrimiento fetal (ODFD). De las 83 mujeres que han sido tratadas con 75 mg de tafoxiparina, 16 mujeres (19.3%) requirieron parto operatorio debido a sufrimiento fetal (ODFD).

En comparación, 20 mujeres de las 88 mujeres que han recibido placebo requirieron parto operatorio (22.7%) debido a sufrimiento fetal.

5 Inicio espontáneo del parto

Durante este estudio clínico, también se efectuó un monitoreo día a día durante los primeros siete días de tratamiento con 300 mg de tafoxiparina, 150 mg de tafoxiparina y 75 mg de tafoxiparina, y placebo, para monitorear el número de individuos (mujeres) que han logrado un inicio espontáneo del parto. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3:

10 **Tabla 3**

Resumen del número de individuos (mujeres) que logran el inicio espontáneo del parto

Tratamiento	n	Día 1 del estudio	Día 2 del estudio	Día 3 del estudio	Día 4 del estudio	Día 5 del estudio	Día 6 del estudio	Día 7 del estudio	Día 8 del estudio	Día 9 del estudio
Tafoxiparina 300 mg	37	2 (5%)	11 (30%)	18 (49%)	23 (62%)	30 (81%)	34 (92%)	37 (100%)	N/A	N/A
Tafoxiparina 150 mg	36	0 (0%)	4 (11%)	15 (42%)	19 (53%)	26 (72%)	30 (83%)	34 (94%)	35 (97%)	36 (100%)
Tafoxiparina 75 mg	33	0 (0%)	3 (9%)	6 (18%)	11 (33%)	22 (67%)	25 (76%)	32 (97%)	33 (100%)	N/A
Placebo	25	0 (0%)	2 (8%)	5 (20%)	7 (28%)	16 (64%)	20 (80%)	25 (100%)	N/A	N/A

n= número de individuos (mujeres)

20 Como se puede observar en la Tabla 3, el desarrollo día a día hacia un inicio espontáneo del parto muestra una relación dosis-respuesta (es decir la respuesta en la eficacia como una función de la exposición al fármaco tafoxiparina). La palabra “N/A” en la Tabla 3, significa que, en el día particular del estudio, ya no había más individuos (mujeres) restantes que no hubiesen logrado el inicio espontáneo del parto.

Velocidad de la maduración cervical durante los primeros siete días de tratamiento

25 La velocidad de maduración cervical estimada se mide mediante la puntuación de Bishop durante los primeros 7 días de tratamiento con las tres dosis de tafoxiparina (300 mg, 150 mg y 75 mg), así como el tratamiento con placebo. La frase “velocidad de maduración cervical estimada” significa un estimado de la magnitud de la velocidad de maduración cervical, tomando como base los valores observados para la puntuación de Bishop.

30 Como se muestra en la **Fig. 6**, la velocidad de maduración cervical es más alta en mujeres que han sido tratadas con las tres dosis de tafoxiparina (300 mg, 150 mg y 75 mg) en comparación con mujeres que han sido tratadas con el placebo. Estos resultados también apoyan una relación dosis-respuesta (es decir la respuesta en la eficacia como una función de la exposición del fármaco tafoxiparina).

Conclusiones

35 Los resultados de este estudio clínico muestran que la tafoxiparina en una dosis diaria de 75 mg, 150 mg y 300 mg, es efectiva en el inicio espontáneo del parto, y coloca a la mujer ya sea en una etapa lista de trabajo parto y parto cuando se utiliza como monoterapia, o reduce la necesidad de utilizar terapia de atención médica estándar en mujeres que han sido tratadas con cualquiera de las tres dosis 75 mg, 150 mg y 300 mg de tafoxiparina. Además, los resultados muestran una reducción de la

necesidad de parto operatorio (es decir cesárea y parto instrumentalizado) debido a sufrimiento fetal. Los resultados también muestran que las mujeres que han sido tratadas con tafoxiparina en cualquiera de las tres dosis 75 mg, 150 mg y 300 mg de tafoxiparina logran un cuello uterino maduro en un punto de tiempo más temprano que las mujeres que han sido tratadas con placebo, lo cual a su vez provee un inicio temprano del parto y un parto sin complicaciones.

10

15

20

25

30

35