

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 335**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2006 E 06706291 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1845961**

54 Título: **Tratamiento de trastornos tromboembólicos con rivaroxabán**

30 Prioridad:

31.01.2005 EP 05001893

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.08.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**MISSELWITZ, FRANK;
KUBITZA, DAGMAR;
PARK, SON-MI y
WEHLING, KLAUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 335 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de trastornos tromboembólicos con rivaroxabán

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

La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo que ayuda a "sellar" los defectos en la pared de los vasos sanguíneos rápidamente y de forma fiable. Por tanto, se puede evitar la pérdida de sangre o mantener en un mínimo. La hemostasia tras un daño en los vasos sanguíneos se efectúa principalmente a través del sistema de coagulación en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de las proteínas plasmáticas. En este procedimiento están implicados numerosos factores de coagulación de la sangre, cada uno de los cuales convierte, tras activación, respectivamente el siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada viene la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, lo que tiene como resultado la formación de un coágulo de sangre. En la coagulación de la sangre, tradicionalmente se distinguen las rutas intrínseca y extrínseca, que terminan en una ruta de reacción conjunta. En el presente documento, el factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X, desempeña un papel principal, ya que conecta las dos rutas de la coagulación. La serín proteasa activada Xa escinde la protrombina y la convierte en trombina. La trombina resultante, a su vez, escinde el fibrinógeno en fibrina, un coagulante fibroso/gelatinoso. Además, la trombina es un potente efector de la agregación plaquetaria que, asimismo, contribuye significativamente a la hemostasia.

El mantenimiento de la hemostasia normal, el equilibrio entre hemorragia y trombosis, se somete a un complejo mecanismo regulador. La activación no controlada del sistema de coagulación o la inhibición defectuosa de los procedimientos de activación puede producir la formación de trombos locales o embolias en vasos (arterias venas) o en las cavidades del corazón. Esto puede conducir a trastornos graves, tales como infarto de miocardio, angina de pecho (incluida angina inestable), reoclusiones vasculares y reestenosis tras angioplastia o derivación aortocoronaria, ictus, ataques isquémicos transitorios, trastornos oclusivos de las arterias periféricas, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas, en lo sucesivo en el presente documento estos trastornos también se denominan en conjunto trastornos tromboembólicos. Además, en el caso de la coagulopatía de consumo, la hipercoagulabilidad puede dar como resultado, sistémicamente, coagulación intravascular diseminada.

Estos trastornos tromboembólicos son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países más industrializados. Las estimaciones colocan la incidencia anual de TEV en más de 1 caso por 1.000 personas [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (Suppl.1), 14 - 18 (2003)]. Aproximadamente 1,3 - 4,1 personas de cada 1.000 experimentan un primer ictus [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. *Lancet Neurol.* 2, 43 - 53 (2003)], y aproximadamente 5 de cada 1.000 personas infarto de miocardio anual [Fang, J., Alderman, M.H. *Am. J. Med* 113, 208 - 214 (2002)].

Los anticoagulantes, es decir sustancias para inhibir o prevenir la coagulación de la sangre, que a partir de la técnica anterior se sabe que a menudo tienen varias desventajas graves. De acuerdo con lo anterior, en la práctica, un procedimiento eficiente de tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos es muy difícil e insatisfactorio.

En la terapia y la profilaxis de los trastornos tromboembólicos, primero se usó heparina, que se administra por vía parenteral (por vía intravenosa o subcutánea). Debido a las propiedades farmacocinéticas más favorables, hoy en día se da preferencia cada vez más a la heparina de bajo peso molecular. Dado que la heparina inhibe una pluralidad de factores de la cascada de coagulación sanguínea al mismo tiempo, la acción es no selectiva. Además, existe un alto riesgo de hemorragia.

Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de la vitamina K. Estos incluyen, por ejemplo, las 1,3-indanodionas, y especialmente los compuestos tales como warfarina, fenprocoumon, dicumarol y otros derivados de coumarina que inhiben la síntesis de varios productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado de un modo no selectivo. No obstante, debido al mecanismo de acción, el inicio de la acción es muy lento (latencia hasta el inicio de la acción de 36 a 48 horas). Es posible administrar los compuestos por vía oral; no obstante, debido al alto riesgo de hemorragia y el estrecho índice terapéutico, es necesario un ajuste individual que requiere mucho tiempo y el control del paciente.

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

eficaces como inhibidores del factor Xa.

En general, la aplicación oral es la vía de administración preferible de un fármaco y es deseable un régimen de dosis menos frecuente. En particular, se prefiere la aplicación oral una vez al día debido a la conveniencia favorable para el paciente y por motivos de cumplimiento. No obstante, este objetivo a veces es difícil de alcanzar dependiendo del comportamiento específico y de las propiedades de la sustancia farmacológica, especialmente la semivida de la concentración plasmática. La "semivida" es el tiempo que tarda la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo en reducirse un 50 % (Goodman y Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7ª Edición, Macmillan Publishing Company, Nueva York, 1985, p 27).

Cuando la sustancia farmacológica se aplica en no más que una cantidad terapéuticamente eficaz, que normalmente se prefiere con el fin de minimizar la exposición del paciente a dicha sustancia farmacológica con el fin de evitar los posibles efectos secundarios, el fármaco se debe administrar aproximadamente cada semivida (véase, por ejemplo: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, en "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3ª edición, Lea y Febiger, Philadelphia 1995, pág. 83).

En el caso de aplicación de múltiples dosis, la concentración plasmática diana (equilibrio aproximado) se puede alcanzar después de 3 a 5 semividas (Donald J. Birkett, en "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). En el equilibrio, las concentraciones de los fármacos que se elevan y disminuyen durante cada intervalo entre dosis se repiten idénticamente en cada intervalo entre dosis (Goodman y Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7ª Edición, Macmillan Publishing Company, Nueva York, 1985, p 28).

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto en los paciente con medicación frecuente que la administración oral una vez al día de un inhibidor directo del factor Xa con un tiempo de semivida de la concentración plasmática de 10 horas o menos ha demostrado eficacia cuando se compara con la terapia estándar y al mismo tiempo era tan eficaz como tras la administración dos veces al día.

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

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

El compuesto (I) es un inhibidor directo, competitivo, dirigido al sitio activo del factor Xa [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub; J Thromb Haemost 2005; DOI: 10.1111/j.1538 - 7836, 2005, 01166.x]. (I) actúa directamente sobre el factor Xa, que significa independientemente de un cofactor (tal como la antitrombina III, el cofactor de las heparinas) El efecto antitrombótico se atribuye a la inhibición del factor Xa.

Adicionalmente, (I) se une al sitio activo del factor Xa en los bolsillos de S1 y S4 [S. Roehrig et al. 228ª Reunión Nacional de la ACS, Philadelphia, 22 - 26 agosto 2004, MEDI-156].

Para (I) se ha demostrado una semivida de la concentración plasmática de 4-6 horas en el equilibrio en seres humanos en un estudio de escalada de múltiples dosis (D. Kubitz et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59 - 7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. Blood 2003, 102: Resumen 3004)

En un estudio clínico en pacientes sometidos a sustitución total de cadera (THR), la eficacia de (I) se mide por la aparición de trombosis venosa profunda (TVP) tras una cirugía de THR. De acuerdo con la Sexta Conferencia de Consenso de la ACCP sobre terapia antitrombótica (Chest 2001; 119: 132S-175S) la tasa (prevalencia) de TVP tras la cirugía de THR es la siguiente:

	Prevalencia (%)	(Intervalo de confianza del 95 %)
Placebo	54,2	(50 - 58)
Dosis bajas de heparina	30,1	(27- 33)
HBPM*	16,1	(15 - 17)

*HBPM= heparina de bajo peso molecular

Tras de 7 a 9 días de administración una vez al día de 30 mg (I) a 73 pacientes sometidos a cirugía de THR, se ha observado una tasa de TVP de 12,3 % (la HBPM comparadora fue del 16,8 %). La administración de (I) también fue

segura y bien tolerada.

La dosis una vez al día de (I) también se comparó con diferentes dosis de (I) que se han administrado dos veces al día. Comparando las dosis diarias totales administradas también se pudo demostrar que tras la administración una vez al día, la eficacia por un lado y la hemorragia principal, un efecto secundario esperado por otro lado, se corresponden bien con los efectos previstos tras la administración dos veces al día (para una discusión sobre los detalles, véase la parte experimental).

Para el propósito de la presente invención, tal como se divulga y describe en el presente documento, los términos y frases siguientes son como se define a continuación.

El término "tratamiento" incluye el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos tromboembólicos.

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

La expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos concretos, como el espectro del síndrome coronario agudo como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) (también conocido como IM de onda q), INFARTO de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) (también conocido como IM no onda Q) y angina inestable (AI), así como angina de pecho estable, reoclusiones vasculares y reestenosis tras angioplastia o derivación aortocoronaria, trastornos de oclusión de las arterias periféricas, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, trombosis renal, ataques isquémicos transitorios e ictus, inhibición del crecimiento tumoral y desarrollo de metástasis, tratamiento de coagulación intravascular diseminada (CID) y el denominado "síndrome de clase turista", en pacientes con riesgo de trombosis venosa, enfermedades ateroscleróticas, enfermedades inflamatorias, como enfermedades reumáticas del sistema musculoesquelético, enfermedad de Alzheimer, inhibición de la degeneración macular por edad avanzada, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares.

También se incluyen trastornos derivados de tromboembolia cardiogénica, por ejemplo enfermedades isquémicas cerebrales, ictus, embolia sistémica y ataques isquémicos, especialmente en pacientes con arritmia aguda, intermitente o persistente del corazón, tal como fibrilación auricular o junto con cardioversión o en pacientes con valvulopatía o válvulas cardíacas artificiales.

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

Se prefiere el tratamiento del espectro del síndrome coronario agudo como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y angina inestable, reoclusiones tras angioplastia o derivación aortocoronaria, trastornos de oclusión de las arterias periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosa profunda, ataques isquémicos transitorios e ictus.

Particularmente preferido es el tratamiento del espectro del síndrome coronario agudo como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y angina inestable, reoclusiones tras angioplastia o derivación aortocoronaria, embolias pulmonares o trombosis venosa profunda e ictus.

La expresión "formas de dosificación oral" se usa en un sentido general para hacer referencia a productos farmacéuticos administrados por vía oral. Los expertos en la materia reconocen que las formas de dosificación oral incluyen formas tales como formulaciones líquidas, gránulos, cápsulas de gelatina, cápsulas de gelatina dura o sellos rellenos de gránulos y comprimidos que liberan el compuesto activo rápidamente o de forma modificada.

Se prefieren los comprimidos, en particular los comprimidos que liberan el compuesto activo rápidamente. En el contexto de la presente invención, los comprimidos de liberación rápida son en particular aquellos que, de acuerdo con el procedimiento de liberación de la USP utilizando un aparato 2 (paleta), tiene un valor Q (30 minutos) de 75 %.

Muy particularmente preferidos son los comprimidos de liberación rápida que contienen 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida como ingrediente activo. La preparación de tales comprimidos se describe en, por ejemplo, el documento PCT/04/01289.

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

La expresión "una vez al día" es bien conocida por los expertos en la materia y significa la administración del fármaco una vez al día e incluye la administración de una forma de dosificación así como la administración de dos o más formas de dosificación simultánea o consecutivamente dentro de un corto período de tiempo.

La invención se ilustra con el siguiente ejemplo, que de ninguna manera la limita.

Parte experimental (ensayo clínico)

Ejemplo 1

5 Este fue un estudio de guía de dosis para el inhibidor directo del factor Xa (I). El objetivo del estudio fue la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de (I) a diferentes dosis orales (dos veces al día y una vez al día) en comparación con 40 mg de enoxaparina administrados por vía subcutánea en la prevención de la tromboembolia venosa.

En este estudio se incluyó a 642 pacientes y la duración del tratamiento fue de 7 a 9 días.

10 Los criterios de inclusión principales para el estudio fueron: varones ≥ 18 años de edad y mujeres posmenopáusicas sometidas a reemplazo total de cadera primario electivo.

Este fue un estudio aleatorizado, prospectivo, abierto, controlado con comparador activo multicéntrico y multinacional diseñado como un estudio de prueba de principio de escalada de dosis en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera primario electivo.

Los pacientes recibieron consecutivamente en cada etapa de dosis (i) o el fármaco comparador activo, enoxaparina:

- 15
- un grupo recibió 2,5 mg (I) dos veces al día,
 - uno recibió 5 mg (I) dos veces al día,
 - uno recibió 10 mg (I) dos veces al día,
 - uno recibió 20 mg (I) dos veces al día,
 - uno recibió 30 mg (I) dos veces al día,

20

 - y uno recibió 30 mg (I) una vez al día.

(I) se administró por vía oral como comprimidos de liberación rápida.

Los criterios de evaluación fueron:

a) El criterio de valoración principal de la eficacia fue un criterio de valoración compuesto por

- 25
- Cualquier trombosis venosa profunda (TVP) (proximal y/o distal).
 - Embolia pulmonar (EP) no fatal.
 - Muerte por todas las causas.

El criterio de valoración principal se evaluó 5 - 9 días después de la cirugía. El análisis del criterio de valoración principal de la eficacia se basó únicamente en las evaluaciones realizadas por el Comité Central de adjudicación estaba enmascarado para la asignación del tratamiento.

30 b) El criterio de valoración principal de la seguridad fue la incidencia de episodios hemorrágicos principales observados después de la primera ingesta del fármaco del estudio y no más tarde de 2 días después de la última ingesta del fármaco del estudio. La hemorragia mayor observada después de este período se evaluó por separado.

35 El análisis del criterio de valoración principal de la seguridad se basó únicamente en la clasificación realizada por el Comité de Seguridad y el Comité de Hemorragias ambos enmascarados para la asignación del tratamiento.

Resultados:

El análisis de los datos demográficos se puede resumir del siguiente modo:

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

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

a) Resultados de eficacia:

45 Un tratamiento de 7-9 días con (I) utilizando un amplio intervalo de dosis por 12 veces [2,5 a 30 mg dos veces al día correspondiente a las dosis diarias totales de 5 a 60 mg (I)] impidió la tromboembolia venosa (TEV) en sujetos adultos sometidos a reemplazo de cadera electiva en comparación con enoxaparina, de modo que se confirma la

prueba de principio de (I) en esta indicación.

La reducción de las tasas de incidencia de TEV (criterio de valoración principal compuesto que comprende TVP, EP y muerte) por (I) era dependiente de la dosis en el intervalo de 2,5 a 20 mg dos veces al día con tasas de incidencia que disminuyen de 22,2 % a 10,2 % en comparación con 16,8 % en el grupo de enoxaparina. La tasa de incidencia en el grupo de dosis de 30 mg una vez al día fue 15,1 % (Tabla 1 - 1).

Sobre la base de las dosis diarias totales de la dosis de 30 mg una vez al día se ajusta bien a la dependencia de la dosis observada en el intervalo de 2,5 a 20 mg dos veces al día, que corresponde a dosis diarias totales de 5 a 40 mg.

Tabla 1-1: Tasa de incidencia del criterio de valoración principal de la eficacia y de sus componentes individuales (población PP)				
	Dosis (I) 2,5 mg dos veces al día (N= 63)	Dosis (I) 5 mg dos veces al día (N= 63)	Dosis (I) 10 mg dos veces al día (N= 55)	Dosis (I) 30 mg una vez al día (N= 73)
Criterio de valoración principal compuesto de la eficacia [n(%)]	14 (22,2 %)	15(23,8 %)	11(20,0 %)	11(15,1 %)
	Dosis (I) 20 mg dos veces al día (N= 59)	Dosis (I) 30 mg dos veces al día (N= 46)	Enoxaparina 40 mg una vez al día (N= 107)	
Criterio de valoración principal compuesto de la eficacia [n(%)]	6 (10,2 %)	8 (17,4 %)	18 (16,8 %)	

Resumen: Los datos anteriores demuestran claramente la eficacia de la administración de (I) una vez al día, es decir menos aparición de acontecimientos terminales, es decir menos casos de TVP, EP o muerte en comparación con las afecciones sin tratar y en la gama de la terapia estándar. Además, la administración una vez al día es sorprendentemente perfecta en línea con la administración dos veces al día.

b) Resultados de seguridad:

El número de episodios hemorrágicos mayores postoperatorios aumentó al aumentar las dosis (I), lo que indica una relación dosis-respuesta monótona (tabla 1-2). Sin embargo, es importante observar que no había ni hemorragias fatales ni hemorragias en órganos críticos, ni hemorragias clínicamente significativas que no pudieran tratarse. La mayoría de las hemorragias adjudicadas como mayores estaban relacionadas con la zona de la cirugía y no se notificaron complicaciones en la cicatrización de la herida en estos sujetos.

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

Tabla 1 - 2: Tasas de incidencia de episodios hemorrágicos postoperatorios (población de seguridad)				
	Dosis (I) 2,5 mg dos veces al día (N= 76)	Dosis (I) 5 mg dos veces al día (N= 80)	Dosis (I) 10 mg dos veces al día (N= 68)	Dosis (I) 30 mg una vez al día (N= 88)
Cualquier episodio hemorrágico mayor [n(%)]	0 (0,0 %)	2 (2,5 %)	2 (2,9 %)	4 (4,5 %)
	Dosis (I) 20 mg dos veces al día (N= 77)	Dosis (I) 30 mg dos veces al día (N= 74)		Enoxaparina 40 mg una vez al día (N= 162)
Cualquier episodio hemorrágico mayor [n(%)]	5 (6,5 %)	8 (10,8 %)		0 (0,0 %) *
*Para las HBPM en estudios similares se han observado tasas de hemorragia mayor de 1,5 - 5,3 % (Sexta Conferencia de Consenso de la ACCP sobre tratamiento antitrombótico. Chest 2001; 119: 1325 - 175S).				

Sumario: Los datos anteriores demuestran claramente la seguridad de la administración una vez al día de (I). La aparición cualquier episodios hemorrágico mayor es baja, aproximadamente en el intervalo de la terapia estándar y otra vez perfectamente en línea con los resultados de la administración dos veces al día.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un comprimido de liberación rápida del compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico administrado no más de una vez al día durante al menos cinco días consecutivos, en el que dicho compuesto tiene una semivida de la concentración plasmática de 10 horas o menor cuando se administra por vía oral a un paciente humano.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el trastorno tromboembólico es infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina inestable, reoclusión tras angioplastia o derivación aortocoronaria, embolias pulmonares o trombosis venosa profunda e ictus.