

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 783**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2009 PCT/JP2009/071016**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10071164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09833467 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2374456**

54 Título: **Régimen de dosificación de edoxabán**

30 Prioridad:

19.12.2008 JP 2008323578

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

10.02.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**ABIKO, TAKASHI;
UCHIYAMA, KAZUHISA;
MOTOHASHI, TOMOKO;
MATSUDA, TOMOKO y
SUDA, MIHARU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 600 783 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

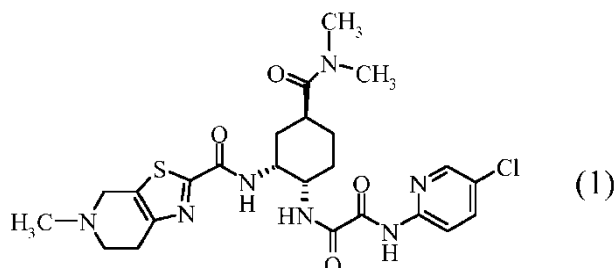
Régimen de dosificación de edoxabán

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un inhibidor del factor de coagulación de la sangre activado (FXa) que reduce el riesgo de hemorragia causado por el tratamiento de la tromboembolia en un paciente receptor, en el que la dosis del agente se puede seleccionar sobre la base de un valor de referencia de un determinante de la dosis, específicamente el aclaramiento de creatinina, del paciente que necesite la administración.

Técnica anterior

10 La N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c] piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (1) mostrada más adelante o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, o un hidrato de la misma, exhibe un fuerte efecto inhibidor sobre el factor de la coagulación de la sangre X activado (FXa), y su utilidad como fármaco preventivo para la tromboembolia basado en la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no valvular (FANV) ha sido cada vez más evidente en ensayos clínicos (véase, por ejemplo, la literatura de patentes 1 a 5 y la literatura no de patentes 1 a 3). El efecto antitrombótico del compuesto de fórmula (1) mostrado más adelante se evaluó también en M. U. Zafar y col, Thrombosis and Haemostasis, Schattauer GmbH, Vol. 98, No. 4, 1 de octubre de 2007, páginas 883-888. Los resultados mostraron inhibición directa y específica de FXa por el compuesto de fórmula (1) y redujo significativamente la formación de trombos ex-vivo en las reologías tanto venosa como arterial, hasta 5 horas después de la dosis. Adicionalmente, según el informe, cabe esperar que los inhibidores de bajo peso molecular de FXa tengan un efecto terapéutico sobre la tromboembolia inducida por fármacos anticoagulantes distinta de la tromboembolia basada en enfermedades, tales como trombosis venosa profunda, tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no valvular (FANV), por ejemplo, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de Buerger, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis después de reemplazo válvula/articulación protésicas, trombosis y reoclusión después de revascularización, síndrome disfunción multiorgánica (SDMO), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, o coagulación de la sangre en el momento de la obtención de sangre (véase, por ejemplo, la literatura no patente 1).



30 El aumento de la capacidad de la sangre para coagular es un factor importante para enfermedades, tales como tromboembolia basada en enfermedades tales como angina inestable, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis después del reemplazo de válvula protésica, reoclusión después de la revascularización, trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no valvular (FANV). Por lo tanto, se requiere un medicamento anticoagulante excelente que ofrezca una respuesta a la dosis excelente, tenga un efecto prolongado, reduzca el riesgo de hemorragia, cause una reacción menos adversa y produzca inmediatamente un efecto suficiente incluso mediante la administración oral (véase, por ejemplo, la literatura no patente 2).

40 Se han utilizado ampliamente heparina en forma de una inyección, warfarina en la forma de agente oral, o similares, como fármacos preventivos y/o terapéuticos para la tromboembolia. En los últimos años se han desarrollado nuevos inhibidores directos del receptor de trombina, inhibidores directos del factor de coagulación sanguínea X activado X (FXa), y así sucesivamente.

45 Entre ellos, las heparinas, tal como heparina, heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada tienen problemas asociados con la comodidad o similares, ya que son inyecciones para administración intravenosa o inyecciones para administración subcutánea y, por lo tanto, se administran por vía parenteral. Por otra parte, la warfarina tiene problemas tales como que: necesita tiempo para presentar un efecto; su efecto varía considerablemente entre los individuos de los pacientes receptores; el uso combinado requiere precaución debido a

su interacción farmacológica con otros agentes; está influenciada por la comida; y requiere un seguimiento de PT-INR (índice normalizado internacional-tiempo de protrombina) para los pacientes receptores.

5 Por otra parte, aunque la terapia anticoagulante con anticoagulantes tiene efectos preventivos y/o terapéuticos sobre la tromboembolia como se ha descrito anteriormente, es ampliamente reconocido que esta terapia tiene el riesgo de hemorragia como reacción adversa basada en el principal efecto farmacológico. Por lo tanto, es extremadamente útil para proporcionar un agente que reduzca el riesgo de hemorragia.

10 Para reducir el riesgo de hemorragia basándose en el principal efecto farmacológico, se conocen fármacos cuya dosis se controla con el aclaramiento de creatinina (Ccr) o el peso corporal de un paciente que necesite la administración como un índice, tales como las heparinas en forma de inyecciones, tales como inyecciones para administración intravenosa e inyecciones para administración subcutánea (véase, por ejemplo, no la literatura no Patente 3).

15 En general, para inyecciones, el aumento de la concentración en suero junto con aumento de la dosis es lineal en comparación con el de los agentes orales y varía menos entre los pacientes receptores. Por otra parte, las dosis de las inyecciones pueden controlarse fácilmente. Por lo tanto, las dosis de algunas inyecciones pueden controlarse sobre la base de un factor específico del paciente, por ejemplo, el aclaramiento de creatinina (Ccr) o el peso corporal. Por otro lado, la mayoría de los agentes orales tienen grandes variaciones en lo que respecta al aumento de la concentración de suero junto con aumento de la dosis entre los pacientes receptores. Por lo tanto, debido a la dificultad en el control de la dosis para los agentes orales, ninguno de los agentes anticoagulantes orales reducen el riesgo de hemorragia, manteniendo su efecto anticoagulante mediante el control de la dosis del agente, por ejemplo, con un factor específico de cada paciente de forma individual (por ejemplo, el aclaramiento de creatinina (Ccr)) como índice.

Lista de citas

Literatura de patentes

25 Literatura de patente 1: Panfleto de publicación internacional n.º WO 2003/000680
Literatura de patente 2: Panfleto de publicación internacional n.º 2004/058715

Literatura no patente

30 Literatura no patente 1: Thrombosis Research, Vol. 15, p. 617-629, 1979
Literatura no patente 2: Thrombosis Research, Vol. 68, p. 507-512, 1992
Literatura no patente 3: FICHA TÉCNICA, CLEXANE ® Y CLEXANE ® FORTE, CLEXANE ® PI MKT, #6178v16, Páginas 1-19

Sumario de la invención

Problema técnico

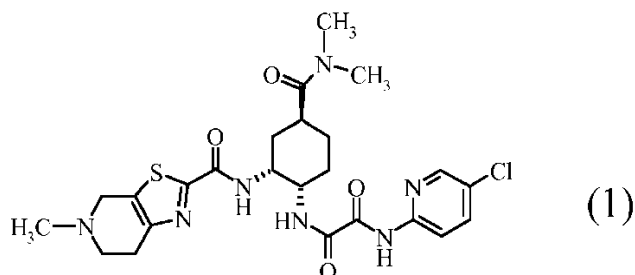
Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa) que reduzca el riesgo de hemorragia causado por el tratamiento de la tromboembolia.

Solución al problema

40 Los presentes inventores han completado la presente invención mediante el hallazgo de que un agente anticoagulante oral que comprende N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (1) o una sal farmacológicamente aceptable de la misma o un hidrato de la misma como ingrediente activo puede reducir el riesgo de hemorragia causado por el tratamiento de la tromboembolia seleccionando su dosis con un valor medido de una dosis determinante, específicamente el aclaramiento de la creatinina, de un paciente que necesite administración como índice.

Específicamente, la presente invención se refiere a.

45 (1) un agente anticoagulante oral que comprende N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (1) siguiente:



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, como ingrediente activo, para su uso en el tratamiento de la tromboembolia basado en la fibrilación auricular no valvular en el que la dosis del agente anticoagulante se selecciona mediante

(A) la selección de un factor involucrado en el riesgo de hemorragia causado por el agente anticoagulante como un determinante de la dosis, en el que el determinante de la dosis de un paciente que necesite administración es el aclaramiento de creatinina;

(B) el establecimiento de un valor de referencia del determinante de la dosis, en el que el valor de referencia del aclaramiento de creatinina es de 50 ml/min;

(C) la medición del determinante de la dosis de un paciente que necesite la administración; y

(D) la selección de la dosis del agente anticoagulante tal que: (i) cuando el valor medido es mayor que el valor de referencia, la dosis es de 30 a 60 mg/día en términos de la cantidad del compuesto de fórmula (1); o (ii) cuando el valor medido es igual o menor que el valor de referencia, la dosis es la mitad que en el caso en el que el valor medido es mayor que el valor de referencia.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente anticoagulante oral que comprende N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, como ingrediente activo como agente que es eficaz para el tratamiento de la tromboembolia y tiene un efecto inhibitor sobre el factor de coagulación de la sangre X activado (FXa), con un riesgo reducido de hemorragia.

Breve descripción de las figuras

[Figura 1] La figura 1 es una tabla que muestra la dosis de un compuesto (1a) (de 5 mg a 60 mg [cada dosis se basa en la cantidad de un compuesto (1) en una forma libre]) y su efecto preventivo sobre la tromboembolia venosa (TEV).

[Figura 2] La figura 2 es una diagrama que muestra la dosis del compuesto (1a) (de 5 mg a 60 mg [cada dosis se basa en la cantidad del compuesto (1) en una forma libre]) y su efecto preventivo sobre la tromboembolia venosa (TEV). El efecto inhibitor mostrado en la [Figura 1] se representa gráficamente en el diagrama.

[Figura 3] La figura 3 es una diagrama que muestra la dosis del compuesto (1a) (de 5 mg a 60 mg [cada dosis se basa en la cantidad del compuesto (1) en una forma libre]) y la incidencia de acontecimientos hemorrágicos.

[Figura 4] La figura 4 es un diagrama que resume los antecedentes del pacientes, tales como la edad, el peso corporal y los factores de riesgo de los sujetos de ensayo en grupos a los que se había administrado 30 mg del compuesto (1a), 45 mg del compuesto (1a) o 60 mg del compuesto (1a) [cada dosis se basa en la cantidad del compuesto (1) en forma libre] y un grupo al que se había administrado warfarina.

[Figura 5] La figura 5 es un diagrama que muestra en forma de gráfico la incidencia de los acontecimientos hemorrágicos en cada uno de los grupos a los que se había administrado 30 mg del compuesto (1a), 45 mg del compuesto (1a) o 60 mg del compuesto (1a) [cada dosis se basa en la cantidad del compuesto (1) en forma libre] y un grupo al que se había administrado warfarina.

[Figura 6] La figura 6 es un diagrama que muestra, en forma de un gráfico, la incidencia de los acontecimientos hemorrágicos en dos grupos a los que se había administrada el compuesto (1a) dividido de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (Ccr) de los sujetos de ensayo (Ccr ≤ 50; and Ccr > 50) y en un grupo al que se había administrado warfarina (warfarina).

[Figura 7] La figura 7 es un diagrama que muestra la distribución del peso corporal (PC; abscisas) frente al aclaración de creatinina (Ccr; ordenadas) de los sujetos de ensayo que recibieron el compuesto (1a), en la que los cuadrados rellenos representan los sujetos de ensayo que exhibieron acontecimientos hemorrágicos.

[Figura 8] La figura 8 es un diagrama que muestra la mediana y las anchuras de los valores de la incidencia de acontecimientos hemorrágicos en cada uno de cuatro grupos [(1) a (4)] dividido de acuerdo con (1) PC > 60 kg, Ccr ≤ 50; (2) BW > 60 kg, Ccr > 50; (3) BW ≤ 60 kg, Ccr > 50; y (4) PC ≤ 60 kg, Ccr ≤ 50 del diagrama de distribución de [Figura 7].

Descripción de las realizaciones

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle.

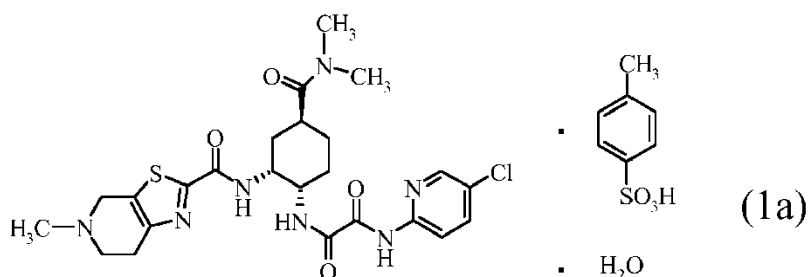
En la presente memoria descriptiva, un ejemplo específico de un "inhibidor del factor de la sangre activado X (FXa)" es, preferentemente, un compuesto representado por la fórmula (1) [en adelante, abreviado como compuesto (1)]. El compuesto (1) puede ser una forma libre (base libre), un hidrato del mismo, una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato de la sal.

Los ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (1) incluyen clorhidrato, sulfato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartrato, maleato, fumarato, malato y mandelato.

La sal del compuesto representado por la fórmula (1) es, preferentemente, clorhidrato o p-toluenosulfonato, con especialmente de forma preferente p-toluenosulfonato.

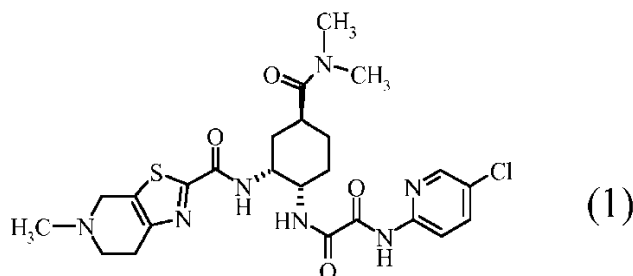
Los ejemplos preferentes del compuesto representado por la fórmula (1) pueden incluir lo siguiente: N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida; y p-toluenosulfonato N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato.

Entre estos compuestos preferentes, el p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato representado por la fórmula (1a) siguiente (compuesto 1a):



es particularmente preferido.

La base libre (forma libre) del "inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa)" significa la sal (sal de adición de ácido) y/o el hidrato formado con el "inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa)" a excepción del "ácido" en la sal de adición de ácido o el "agua" en el hidrato. Por ejemplo, la base libre (forma libre) del compuesto (1a) significa N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida representada por la fórmula (1) siguiente:



En la presente memoria descriptiva, todos los valores numéricos de las dosis utilizadas son dosis en términos de la cantidad del compuesto (1) como la base libre (forma libre).

La dosis del p-toluenosulfonato de N¹-(5-cloropiridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida monohidrato (compuesto 1a) que sirve como inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa) es, preferentemente, de 5 mg a 90 mg, más preferentemente de 15 mg a 60 mg, en términos de la cantidad de la base libre (forma libre) [compuesto (1) descrito anteriormente].

Cuando se administra como agente anticoagulante oral, la N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida o la sal del mismo, o el hidrato del mismo, que actúa como inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa) se administra a un paciente, por ejemplo, en una forma de dosificación tal como un comprimido, junto con aditivos farmacológicamente aceptables. El contenido de la base libre (forma libre) [compuesto (1) descrito anteriormente] de la N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida que actúa como inhibidor del factor de coagulación de la sangre X activado (FXa), contenida en la preparación administrada, es, preferentemente, 15 mg, 30 mg, 45 mg, o 60 mg, en particular preferentemente 15 mg, 30 mg, o 60 mg. El comprimido que contiene 15 mg, 30 mg, 45 mg, o 60 mg del compuesto (1) se puede proporcionar en su forma con una ranura dividiendo fácilmente a partes iguales el ingrediente activo en el comprimido. Por ejemplo, los comprimidos ranurados (cantidad del compuesto (1): 60 mg y 30 mg) se pueden dividir en la ranura en forma de comprimidos que contienen 30 mg y 15 mg del compuesto (1), respectivamente. Para los comprimidos correspondientes a 45 mg del compuesto (1), el comprimido que contiene 30 mg del compuesto (1) se puede dividir en la ranura en un comprimido que contiene 15 mg del compuesto (1), que a su vez se combina con otro comprimido que contiene 30 mg del compuesto (1) para proporcionar la dosis deseada. Por lo tanto, no se requiere que todos los comprimidos con el contenido preferente se preparen por separado para cada dosis. Por lo tanto, los ejemplos particularmente preferentes del contenido del compuesto (1) pueden incluir 60 y 30 mg/comprimido. Estos comprimidos que contienen 60 mg y 30 mg del compuesto (1) tienen, preferentemente, una ranura para su división en partes iguales.

En la presente memoria descriptiva, el aclaramiento de creatinina (Ccr) está representado por la siguiente ecuación °

$$Ccr \text{ (ml / min)} = \frac{U \times V}{S} \times \frac{1,73}{A} \quad \text{(Ecuación 1)}$$

U: concentración de creatinina en orina (mg/dl);
 V: volumen de orina en 1 minuto (ml/min);
 S: concentración de creatinina en suero (mg/dl);
 A: área de superficie corporal (m²);

1,73: área de superficie corporal promedio de los japoneses (m²) (en la reunión del año 2001 de la Sociedad Japonesa de Nefrología, el área de superficie corporal promedio de los japoneses se modificó desde 1,48 m² utilizada convencionalmente a 1,73 m²).

El intervalo de referencia del aclaramiento de creatinina (Ccr) es diferente dependiendo de la edad y el sexo. En particular, el aclaramiento de creatinina disminuye significativamente con la edad y su nivel normal es supuestamente 100 ml/min o más en promedio para varones y mujeres.

Por otra parte, para el área de superficie corporal [BSA (m²)] utilizada en la ecuación 1, se ha notificado la llamada " fórmula de Du Boi " representada por la siguiente ecuación 2:

$$\text{Área de superficie corporal} = [PC]^{0,425} \times [A]^{0,725} \times 0,007184 \quad \text{(Ecuación 2)}$$

[A]: altura (cm)
 [PC]: peso corporal (kg)

como una fórmula de cálculo del área de superficie corporal [ASC (m²)] de americanos y europeos (Du Bois, Arch Int Med, 17: 863, 1916). La "fórmula de Du Bois" D estándar mundial se utiliza, preferentemente, para el área de superficie corporal en quimioterapia.

Una fórmula de cálculo representada por la siguiente ecuación 3:

$$\text{Área de superficie corporal} = [\text{PC}]^{0,425} \times [\text{A}]^{0,725} \times 0,007358 \quad (\text{Ecuación 3})$$

[A]: altura (cm)

[PC]: peso corporal (kg)

5 o la ecuación siguiente 4:

$$\text{Área de superficie corporal} = [\text{PC}]^{0,425} \times [\text{A}]^{0,725} \times 0,008883 \quad (\text{Ecuación 4})$$

[A]: altura (cm)

[PC]: peso corporal (kg)

10 (Fujimoto y col., Japanese Journal of Nutrition, Vol. 28, N.º 6, 1968) se conocer como una ecuación adecuada para japoneses.

El aclaramiento de creatinina (Ccr) se puede calcular fácilmente a partir de una concentración de creatinina en orina (mg/dl), un volumen de orina en 1 minuto (ml/min), una concentración de creatinina sérica (mg/dl), y un área de superficie corporal (m²), como se ha descrito anteriormente.

15 En la presente memoria, un determinante de la dosis para el agente administrado significa aclaramiento de creatinina (Ccr). El valor de referencia para la determinación de la dosis del agente administrado es: para la el aclaramiento de la creatinina (Ccr), preferentemente de 50 ml/min.

20 En la presente memoria descriptiva, el "determinante de la dosis" significa que: el uso del aclaramiento de creatinina (Ccr) como el determinante de la dosis, se puede seleccionar la reducción de la dosis, por ejemplo, cuando el Ccr de un paciente es igual a o menor que el valor de referencia de 50 ml/min (y es de 30 ml/min o más). En este contexto, para la reducción, se selecciona la reducción a la mitad.

Dado que el aclaramiento de creatinina (Ccr) que sirve como determinante de dosis es una variable, la dosis puede reducirse a la mitad o reestablecerse a la dosis de partida desde la mitad o mantenerse en esta cantidad reducida, en función de la variación en la dosis determinante.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de los aspectos preferentes de la reducción basada en el determinante de la dosis pueden incluir los descritos a continuación. Por ejemplo, se prefiere seleccionar la reducción de la dosis por la mitad cuando el aclaramiento de creatinina (Ccr) que actúa como determinante de la dosis disminuye a 50 ml/min o menor [y 30 ml/min o mayor (≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min)]. En este caso, es más preferido seleccionar la reducción a la mitad cuando: tras 1 semana o más a partir de esta disminución del determinante de la dosis, Ccr, a 50 ml/min o menor [y 30 ml/min o mayor (≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min)], el RCC se vuelve a medir y se confirma que es 50 ml/min o menor [y 30 ml/min o mayor (≥ 30 ml/min a ≤ 50 ml/min)]; y la disminución del CCR es 20 % o más en comparación con el Ccr al principio de la administración del agente (Ccr inicial). Además, incluso cuando el Ccr determinante de la dosis supera los 50 ml/min después de la reducción a la mitad, la dosis puede mantenerse en esta cantidad reducida.

35 En la presente memoria descriptiva, para la selección de la reducción de la dosis apropiada según el valor del determinante de la dosis, se mide aclaramiento de creatinina (Ccr) y la dosis se reduce a la mitad cuando el factor se hace igual o menor que el valor de referencia.

40 En la presente memoria descriptiva, para ajustar la dosis en base al "valor de referencia del determinante de la dosis", se utiliza la reducción a la mitad. Un aspecto más específico de la expresión "en base a un valor medido de un determinante de la dosis de un paciente que necesite administración, la dosis se puede seleccionar con el valor de referencia del determinante de la dosis como "índice" es, preferentemente, (1) reducción de la dosis de 60 mg a 30 mg o (2) reducción de la dosis de 30 mg a 15 mg.

En la presente memoria descriptiva, entre los ejemplos de enfermedades atribuidas a la coagulación de la sangre se incluyen trombosis y/o embolia, y estos son ampliamente reconocidos como tromboembolia.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de tromboembolia pueden incluir, pero no se limitan a: una o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de las siguientes:

"Infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis después de un reemplazo de válvula/articulación protésica, trombosis y reoclusión después de la revascularización, síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, coagulación de la sangre en el momento de la obtención de sangre, tromboembolia venoso (TEV), y fibrilación auricular no valvular (FANV)",

o tromboembolia basada en la enfermedad o enfermedades.

La tromboembolia es, preferentemente, tromboembolia basada en el infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, trombosis después de la reemplazo de válvula/articulación protésica, trombosis y reoclusión después de la revascularización, síndrome de disfunción orgánica múltiple (DSMO), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, coagulación de la sangre en el momento de la obtención de sangre, tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no válvula (FANV), más preferentemente tromboembolia basada en la tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no valvular (FANV).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos de marcadores que sirven como índice en la prueba de tromboembolia pueden incluir Dímero D, F1 + 2, TAT, fibrina soluble y PIC en suero. Por ejemplo, el Dímero D es un producto de degradación formado en el curso del proceso trombolítico y es un marcador cuyo nivel se eleva durante la fibrinólisis secundaria en la trombosis. TAT y F1+2 son marcadores de la formación de trombina y sirven como índice para la actividad de coagulación. Por otra parte, la fibrina soluble es un marcador de la formación de fibrina y parece probable que refleje una mayor capacidad de coagular. PIC sirve como índice para los sistemas fibrinolíticos potenciados. La actividad anti-Xa también es eficaz para confirmar el principal efecto farmacológico.

La duración de la administración del agente varía dependiendo de la enfermedad y es, por ejemplo, un período relativamente corto de 2 a 4 semanas en el campo de la ortopedia, tales como la prevención y/o tratamiento de la tromboembolia después de la cirugía de reemplazo de articulaciones, o un periodo relativamente largo de 1 mes o más tiempo en el campo de la medicina interna, tal como la prevención y/o tratamiento de la tromboembolia basada en las enfermedades crónicas, por ejemplo, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, infarto pulmonar, embolia pulmonar, tromboembolia venosa, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad de Buerger, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), trombosis en el momento de la circulación extracorpórea, coagulación de la sangre en el momento de la obtención de sangre, tromboembolia venosa (TEV) o fibrilación auricular no valvular (FANV).

En la presente memoria descriptiva, un corto período significa de 2 a 4 semanas, preferentemente, en un intervalo de 2 semanas, según duración de la administración del agente. Por otra parte, un período largo significa superior a 20 días, preferentemente un período superior a 4 semanas, según la duración de la administración del agente.

En la presente memoria descriptiva, el término "hemorragia" en el riesgo de hemorragia se rige por las siguientes definiciones (1) a (3):

- (1) hemorragia grave: (A) hemorragia mortal, (B) hemorragia clínicamente evidente acompañada de un descenso del nivel de hemoglobina superior a 2 g/dl, (C) hemorragia clínicamente evidente que requiere transfusión (excepto para la transfusión autóloga de sangre autóloga donada) superior 4 unidades (1 unidad: aproximadamente 200 cc), (D) hemorragia retroperitoneal, hemorragia intracraneal, hemorragia en el ojo o hemorragia en la cavidad de la médula ósea y (e) hemorragia que requiere reintervención;
- (2) hemorragia no grave clínicamente relevante: los siguientes acontecimientos hemorrágicos que no se aplican a una hemorragia grave se definen como hemorragia no grave clínicamente relevante: (A) hematoma de 5 cm o más en el eje mayor, (B) hemorragia nasal o hemorragia gingival que se manifiesta sin factores externos y se mantiene durante 5 minutos o más, (C) hemorragia gastrointestinal, (D) hematuria macroscópica que dura más de 24 horas, y (e) otros acontecimientos hemorrágicos que un investigador principal o investigador subordinado consideran hemorragia no grave clínicamente relevante; y
- (3) hemorragia menor: todos los acontecimientos hemorrágicos a excepción de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante.

En la presente memoria descriptiva, QD, una abreviatura de "Quaque Die", representa el número de dosis del agente y significa que el agente se administra una vez al día.

En la presente memoria descriptiva, la preparación significa una preparación oral y se administra a un paciente en formas de dosificación tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas o jarabes que comprenden el ingrediente activo y aditivos farmacológicamente aceptables. Entre los ejemplos de los aditivos farmacológicamente aceptables se pueden incluir excipientes, disgregantes, aglutinantes, fluidificantes, lubricantes, agentes colorantes y agentes de lustrado.

En la presente memoria descriptiva, se pueden usar las pruebas de significación utilizadas generalmente y los enfoques de análisis de datos. En los análisis se puede usar el software estadístico comercialmente disponible usado generalmente o similar.

Ejemplos

Después, la presente invención se describirá con mayor detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, no se pretende que la presente invención esté limitada de ninguna manera a estos ejemplos.

Ejemplo 1

- 5 Los pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla se usaron como sujetos de ensayo en un estudio de comparación de dosis doble ciego y aleatorios con un placebo como control para verificar sus respuestas a la dosis al efecto preventivo (eficacia) de un compuesto (1a) sobre la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y examinar la seguridad del compuesto (1a).
- Para las dosis y un procedimiento de administración, la administración se inició de 6 a 24 horas después de la operación y se realizó por la mañana, por regla general desde el día siguiente al de la primera administración. Una preparación que contiene el compuesto (1a) como ingrediente activo se administró por vía oral como un nuevo fármaco en investigación una vez al día durante de 11 a 14 días.
- 10 Los grupos de administración se dividieron en un total de 5 grupos: un grupo de placebo y grupos de compuesto (1a) (5 mg, 15 mg, 30 mg, y 60 mg [cada dosis se basa en la cantidad de un compuesto (1) en una forma libre]).
- 15 El ensayo clínico se llevó a cabo mediante un procedimiento que implicaba, después de obtener el consentimiento de los participantes en los ensayos clínicos, la realización de pruebas preliminares en los 14 días antes de la operación, iniciando la administración del placebo o el fármaco en un plazo de 6 a 24 horas después de la operación, y llevar a cabo la administración durante 11 a 14 días. La venografía se llevó a cabo en un plazo de 24 horas después de la finalización de la administración y las pruebas de seguimiento se llevaron a cabo más de 25 a 35 días después de la finalización de la administración.
- 20 La eficacia se evaluó utilizando, como criterios de valoración principales, las frecuencias de los casos que exhibieron uno o más de los siguientes acontecimientos tromboembólicos observados desde el inicio de la administración del nuevo fármaco en investigación a la implementación de la venografía después de la finalización de la administración del nuevo fármaco en investigación:
- (1) TVP (TVP evaluada conforme a la venografía en ambas extremidades inferiores al finalizar la administración del nuevo fármaco en investigación), (2) EP sintomática diagnosticada definitivamente, (3) TVP sintomática confirmada antes de la venografía predeterminada y (4) TEV (TVP o EP).
- 25 La seguridad se evaluó mediante la incidencia de hemorragia grave, hemorragia no grave clínicamente relevante y hemorragia menor.
- Los biomarcadores se evaluaron sobre la actividad (1) anti-Xa, (2) el dímero D, (3) F1 + 2, (4) TAT, (5) fibrina soluble, y (6) PIC. Estos biomarcadores se seleccionaron para el estudio exploratorio. El Dímero D se seleccionó porque es un índice que refleja la fibrinólisis secundaria. TAT y F1+2 se seleccionaron porque son marcadores de la formación de trombina y sirven como índice para la actividad de coagulación. Por otra parte, la fibrina soluble, que en los últimos años se ha hecho más mensurable, se seleccionó debido a que es un marcador de la formación de fibrina y parece más probable que refleja una mayor capacidad de coagulación. El PIC se seleccionó porque sirve como índice para los sistemas fibrinolíticos potenciados. La actividad anti-Xa se seleccionó para confirmar el principal efecto farmacológico.
- 30 El análisis estadístico principal se llevó a cabo sobre la incidencia de acontecimientos tromboembólicos utilizando la prueba de Cochran-Armitage para verificar la respuesta a la dosis. Por otra parte, se calculó la diferencia entre el grupo de placebo y cada grupo de compuesto (1a) y su intervalo de confianza del 95 % y el grupo placebo y cada grupo de compuesto (1a) se compararon utilizando los procedimientos de la prueba de Shirley-Williams. otra parte, la diferencia entre el grupo placebo y cada grupo de compuesto (1a) y su intervalo de confianza del 95 % se calculó sobre la incidencia de hemorragia grave y la incidencia de hemorragia no grave clínicamente relevante, y 2 grupos (el grupo placebo y cada grupo de compuesto (1a) se compararon mediante la prueba de X^2 (χ^2).
- 35 En el ensayo clínico, el compuesto (1a) se evaluó para determinar su efecto terapéutico en el último ensayo clínico de fase 2 (trombosis venosa profunda) (prueba de comparación de la dosis controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado con pacientes de artroplastia total de rodilla como sujetos de ensayo). Este ensayo clínico se llevó a cabo de conformidad con las normas especificadas en el artículo 14, párrafo 3 y el artículo 80-2 de la Ley de asuntos farmacéuticos y la ordenanza MHW n.º 28 "Normas para la implementación de ensayos clínicos con productos farmacéuticos" (27 de marzo de 1997; en lo sucesivo en el presente documento ordenanza de GCP). La implementación de este ensayo clínico se ajustaba a las directrices éticas de investigación de la Declaración de Helsinki y aseguró los derechos humanos máximos, el bienestar y la seguridad de los sujetos de ensayo. Por otra parte, este ensayo clínico fue examinado por la junta de revisión institucional de la institución médica que lo implementó o la junta de revisión institucional especificada en el artículo 27 de la ordenanza GCP y se llevó a cabo después de recibir la aprobación, y si la continuación o no del ensayo clínico se examinó a una frecuencia de una vez al año o a una frecuencia requerida por la junta de revisión institucional o más [n.º de protocolo de este ensayo clínico: Información del documento "PRT_CP2P3v1,0J"]
- 45 50
- 55 **Resultados del ensayo**
- Las edades, los pesos corporales, y así sucesivamente de los sujetos de ensayo no diferían en gran medida entre

cada grupo al que se había administrado el compuesto (1a) y el grupo al que se había administrado un placebo.

Como se muestra en [Figura 1] y la [Figura 2], el compuesto (1a) exhibió un efecto inhibitor del 39 al 81 % sobre la tromboembolia venosa asintomática y la tromboembolia venosa sintomática de una manera dependiente de la dosis de 5 mg a 60 mg [cada dosis se basa en la cantidad del compuesto (1) en una forma libre]. Este efecto inhibitor fue significativa ($P \leq 0005$) en comparación con la inhibición de la administración de placebo. Además, como se muestra en la [Figura 3], se aumentó el número de acontecimientos hemorrágicos de una forma dependiente de la dosis del compuesto (1a) (de 5 mg a 60 mg). Sin embargo, la incidencia de estos acontecimientos hemorrágicos no difirió de la del grupo al que se había administrado el placebo. Por otra parte, como se ve a partir de los resultados de las pruebas de bioquímica en suero, el grupo al que el compuesto (1a) se había administrado y el grupo al que se había administrado placebo no tienen diferencia en las funciones del hígado.

Ejemplo 2

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular se utilizaron como sujetos de ensayo para comparar la incidencia de acontecimientos hemorrágicos entre los grupos al que se había administrado el compuesto (1a) con warfarina potásica (en adelante en el presente documento denominado warfarina) como control. Por otra parte, se realizaron evaluaciones secundarias de la eficacia mediante la comparación de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos, índices farmacodinámicos y biomarcadores, y para la seguridad mediante la comparación de la incidencia de acontecimientos adversos y reacciones adversas. El ensayo clínico es un estudio de comparación de dosis aleatorio multicéntrico, que se realizó como un ensayo doble ciego para los grupos a los que se había administrado el compuesto (1a) y como ensayo abierto para el grupo al que se había administrado warfarina. El fármaco de control warfarina se evaluó de forma abierta debido al ajuste de la dosis difícil, aunque se ha demostrado su eficacia en la embolia en pacientes con fibrilación auricular no válvula. Por lo tanto, solo los grupos a los que se había administrado el compuesto (1a) se evaluaron mediante un ensayo doble ciego entre las dosis. Además, el fármaco se administró por vía oral una vez al día durante 12 semanas como norma hasta un total de 4 grupos: 3 grupos a los que se administró el compuesto (1a) (30 mg, 45 mg y 60 mg [cada dosis se basa en el cantidad del compuesto (1) en una forma libre]) y un grupo al que se administró warfarina. En el grupo al que se administró warfarina, se utilizaron comprimidos de 0,5 mg y 1 mg de warfarina y se administraron por vía oral una vez al día durante 12 semanas como norma a una dosis que permitió controlar el PT-INR entre 2,0 y 3,0, ambos incluidos (para participantes de 70 años de edad o mayores, entre 1,6 y 2,6 ambos incluidos).

El ensayo clínico se llevó a cabo, después de obtener el consentimiento de los sujetos de ensayo, realizando pruebas de imagen diagnósticas de la cabeza antes del registro para confirmar ausencia de observación de hemorragia y realizando pruebas de imagen diagnósticas de la cabeza (TAC o RM), ecocardiografía transtorácica, electrocardiograma de derivaciones, revisión de la presión arterial, revisión del pulso y pruebas bioquímicas/hematológicas. Por otra parte, la extracción de sangre de los grupos a los que el compuesto (1a) se había administrado para el ensayo de los índices farmacodinámicos y biomarcadores mostrados más adelante como mediana de la medición antes del inicio de la administración, en la 4ª semana de la administración del nuevo fármaco en investigación en el periodo de tratamiento [antes de tomar el nuevo fármaco en investigación (valle) y de 1 a 3 horas después de tomar el nuevo fármaco en investigación], a la 8ª semana [antes de tomar el nuevo fármaco en investigación (valle)], a la semana 12 [en la visita al hospital o en el momento de la interrupción (si es posible)], y en la visita al hospital a las 4 y 8 semanas desde la finalización de la administración del nuevo fármaco en investigación en el periodo de tratamiento o después de la interrupción. Por otro lado, la obtención de sangre del grupo al que se había administrado warfarina para el ensayo de los índices farmacodinámicos y biomarcadores mostrados a continuación se llevó a cabo antes del inicio de la administración, en la visita al hospital a las 4, 8, y 12 semanas de la administración del nuevo fármaco en investigación en el periodo de tratamiento o en el momento de la interrupción (si es posible), y en la visita al hospital a las 4 y 8 semanas después de la finalización de la administración del nuevo fármaco en investigación en el periodo de tratamiento o después de la interrupción [índices farmacodinámicos: PT, PT-INR y APTT]; [biomarcadores: F1+2, TAT, y dímero D].

La incidencia de acontecimientos hemorrágicos [hemorragia grave (Grave), hemorragia no grave clínicamente relevante (Clínicamente Relevante), y hemorragia menor (Menor)] observada durante el período de tratamiento se examinó como criterios de valoración principales.

Por otra parte, 1) la incidencia de acontecimientos tromboembólicos, 2) la incidencia de acontecimientos adversos y reacciones adversas, y 3) las incidencias de acontecimientos adversos y reacciones adversas observadas durante el período de tratamiento se examinaron como criterios de valoración secundarios.

Se seleccionaron los índices farmacodinámicos para examinar la capacidad anticoagulante para pacientes con fibrilación auricular.

Los biomarcadores F1 + 2 y TAT son marcadores de la formación de trombina, mientras que el dímero D es un marcador de la fibrinólisis secundaria. De acuerdo con el informe, sus niveles aumentan en pacientes con fibrilación auricular y disminuyen mediante la terapia anticoagulante usando warfarina (N. Vene y col, Haemost 2003; 90: 1163-72). Además, el compuesto (1a) se ha confirmado en ensayos clínicos tempranos de fase II para reducir los niveles de estos biomarcadores a través de su administración. Por lo tanto, las influencias del compuesto (1a) y la warfarina

sobre estos biomarcadores se estudiaron en este ensayo.

(A) la concentración en plasma del compuesto (1), (B) los parámetros farmacocinéticos de la población, (C) los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto de ensayo y (D) la correlación entre los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto de ensayo y la aparición de acontecimientos hemorrágicos se evaluaron como variables farmacocinéticas. Estos criterios de valoración se seleccionaron sobre la base de la finalidad de la aclaración de las propiedades farmacocinéticas en la población de pacientes con fibrilación auricular. Además, se seleccionó la correlación entre acontecimientos hemorrágicos y los parámetros farmacocinéticos para su uso como una referencia para la determinación de la dosis clínicamente recomendada del compuesto (1a).

Los criterios de valoración principales se analizaron mediante un procedimiento que implicó el análisis principal, el cálculo de la diferencia en la incidencia de acontecimientos hemorrágicos entre el grupo al que se había administrado warfarina y cada grupo al que se había administrado el compuesto (1a) y su intervalo de confianza del 95 % utilizando el procedimiento de puntuación (incluyendo hemoglobina inferior a 10 g/dl o el número de plaquetas inferior a $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ en las pruebas preliminares). Para cada grupo administrado, la incidencia de acontecimientos hemorrágicos y su intervalo de confianza del 95 % también se calcularon utilizando el procedimiento de puntuación [incluyendo: presencia de hemorragia activa en el momento del registro; hemorragia subcutánea con uno o más hematomas observados de 5 cm o más en el eje mayor; hematuria macroscópica, sangre oculta en la orina con 2+, sangre oculta en la orina con + y sedimentación globular de 10 células/HPF o más en la orina observada en los análisis de orina (a excepción de sangre oculta en la orina con 2+ observada de forma continua desde 1 año antes de la fecha de consentimiento)]. Por otra parte, se compararon 2 grupos entre los grupos de compuesto (1a) mediante la prueba de X^2 (χ^2).

En el análisis secundario, la hipótesis (comparación) mostrada a continuación se estudió sobre la incidencia de acontecimientos hemorrágicos mediante la prueba de Cochran-Armitage unilateral al nivel de significación de 0,025. Los criterios de valoración secundarios se analizaron mediante el cálculo de la diferencia en la incidencia de acontecimientos hemorrágicos en pacientes en riesgo de tener fibrilación auricular no valvular (FANV) entre el grupo de warfarina y cada grupo del compuesto (1a) y su intervalo de confianza del 95 %. Por otra parte, la respuesta a la dosis del grupo del compuesto (1a) se estudió mediante la prueba de Cochran-Armitage.

Este ensayo clínico se llevó a cabo de conformidad con las normas especificadas en el artículo 14, párrafo 3 y el artículo 80-2 de la Ley de asuntos farmacéuticos y la ordenanza MHW n.º 28 "Normas para la implementación de ensayos clínicos con productos farmacéuticos" (27 de marzo de 1997; en lo sucesivo en el presente documento ordenanza de GCP). La implementación de este ensayo clínico se ajustaba a las directrices éticas de investigación de la Declaración de Helsinki y aseguró los derechos humanos máximos, el bienestar y la seguridad de los sujetos de ensayo. [n.º de protocolo de este ensayo clínico: DU-176b-C-J225_Ver.03,05,000].

Resultados del ensayo

Como se muestra en [Figura 4], la edad, el peso corporal, los factores de riesgo y así sucesivamente de los sujetos de ensayo no difirieron en gran medida entre los grupos.

Como se muestra en la [Figura 5], la incidencia de acontecimientos hemorrágicos [hemorragia grave (Grace), hemorragia no grave clínicamente relevante (Clínicamente Relevante) y hemorragia menor (Menor)] se aumentó a media que la dosis del compuesto (1a) se incrementó. Esta incidencia no tuvo ninguna diferencia significativa con respecto al grupo de warfarina (warfarina).

La figura 6 es un diagrama que muestra, en forma de un gráfico, la incidencia de los acontecimientos hemorrágicos en dos grupos a los que se había administrado el compuesto (1a) dividido de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (Ccr) de los sujetos de ensayo ($Ccr \leq 50$; and $Ccr > 50$) y en un grupo al que se había administrado warfarina (warfarina). Como se muestra en [Figura 6], la incidencia de acontecimientos hemorrágicos fue mayor en el grupo al que se había administrado el compuesto (1a) con los sujetos de ensayo que tienen un aclaramiento de creatinina (Ccr) de $Ccr \leq 50$ que en el grupo correspondiente con los sujetos de ensayo que tienen un $Ccr > 50$ mediante la administración a 45 mg/kg o más a los grupos de pacientes.

La figura 7 es un diagrama que muestra la distribución del peso corporal (PC; abscisas) frente al aclaramiento de creatinina (Ccr; ordenadas) de los sujetos de ensayo que recibieron el compuesto (1a), en la que los cuadrados rellenos representan los sujetos de ensayo que exhibieron acontecimientos hemorrágicos. La figura 8 es un diagrama que muestra la mediana y las anchuras de los valores de la incidencia de acontecimientos hemorrágicos en cada uno de cuatro grupos [(1) a (4)] dividido de acuerdo con (1) $PC > 60$ kg, $Ccr \leq 50$; (2) $BW > 60$ kg, $Ccr > 50$; (3) $BW \leq 60$ kg, $Ccr > 50$; y (4) $PC \leq 60$ kg, $Ccr \leq 50$ del diagrama de distribución de [Figura 9]. Como resultado, se obtuvo la mayor incidencia de acontecimientos hemorrágicos en el grupo de (4) $PC \leq 60$ kg, $Ccr \leq 50$, y la incidencia de acontecimientos hemorrágicos fue mayor en los grupos (3) y (4) con los sujetos de ensayo que tiene un peso corporal (PC) de $PC \leq 60$ kg que en los grupos (1) y (2) con los sujetos de ensayo que tienen un aclaramiento de creatinina (Ccr) de $Ccr \leq 50$.

Además, el biomarcador dímero D de fibrinólisis secundaria, que se ha informado de está aumentado en pacientes con fibrilación auricular y que disminuye con la terapia anticoagulante con warfarina, exhibió un valor numérico

comparable al de la warfarina a los 28 días después de la administración del compuesto (1a). Además, incluso en los sujetos de ensayo que no tienen antecedentes de administración de warfarina, el dímero D exhibió un valor numérico comparable al de los pacientes tratados con warfarina a los 28 días de la administración del compuesto (1a).

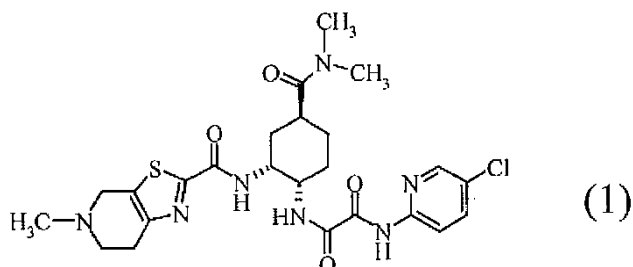
5 **Aplicabilidad industrial**

Un inhibidor del factor de la coagulación de la sangre X activado (FXa) de la presente invención es útil como un agente terapéutico para la tromboembolia que reduce el riesgo de hemorragia en un paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un agente anticoagulante oral que comprende N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida representado por la fórmula (1) siguiente:

5



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, como ingrediente activo, para su uso en el tratamiento de la tromboembolia basado en la fibrilación auricular no valvular, en el que la dosis del agente anticoagulante se selecciona mediante

10

(A) la selección de un factor involucrado en el riesgo de hemorragia causada por el agente anticoagulante como un determinante de la dosis, en el que el determinante de la dosis de un paciente que necesite administración es el aclaramiento de creatinina;

15

(B) el establecimiento de un valor de referencia del determinante de la dosis, en el que el valor de referencia del aclaramiento de creatinina es de 50 ml/min;

(C) la medición del determinante de la dosis de un paciente que necesite la administración; y

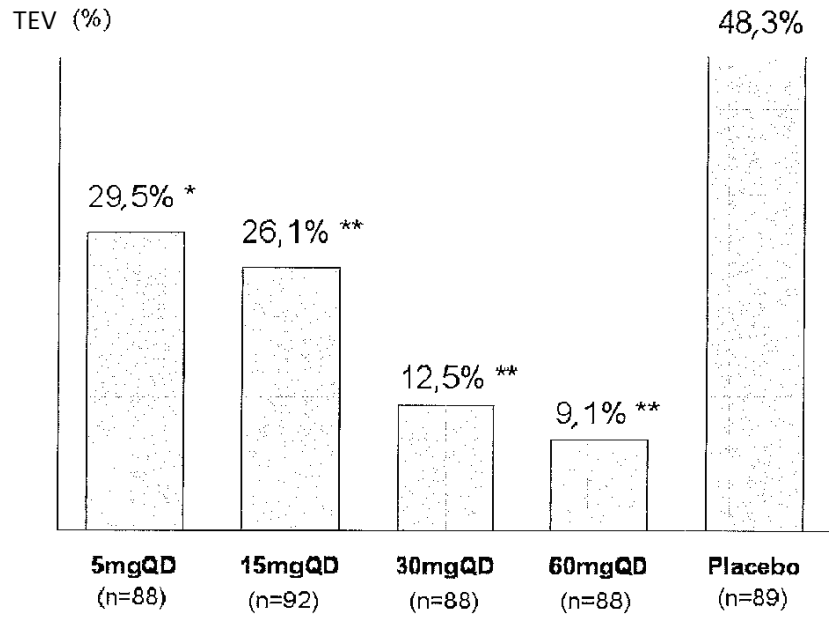
(D) la selección de la dosis del agente anticoagulante tal que: (i) cuando el valor medido es mayor que el valor de referencia, la dosis es de 30 a 60 mg/día en términos de la cantidad del compuesto de fórmula (1); o (ii) cuando el valor medido es igual o menor que el valor de referencia, la dosis es la mitad que en el caso en el que el valor medido es mayor que el valor de referencia.

20

[Figura 1]

	5 mg QD	15 mg QD	30 mg QD	60 mg QD	Placebo
El número de casos	88	92	88	88	89
Incidencia de TEV	26/88 (29,5%)	24/92 (26,1%)	11/88 (12,5%)	8/88 (9,1%)	43/89 (48,3%)
Intervalo de confianza del 95 %	20,0% – 39,1%	17,1% – 35,1%	5,6% – 19,4%	3,1% – 15,1%	37,9% – 58,7%
Valor p (vs. placebo)	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	
Valor p [entre los grupos del compuesto (1a)]	<0,001				

[Figura 2]



* p=0,005 (vs Placebo) ; ** p<0,001 (vs Placebo) ; n: número de casos

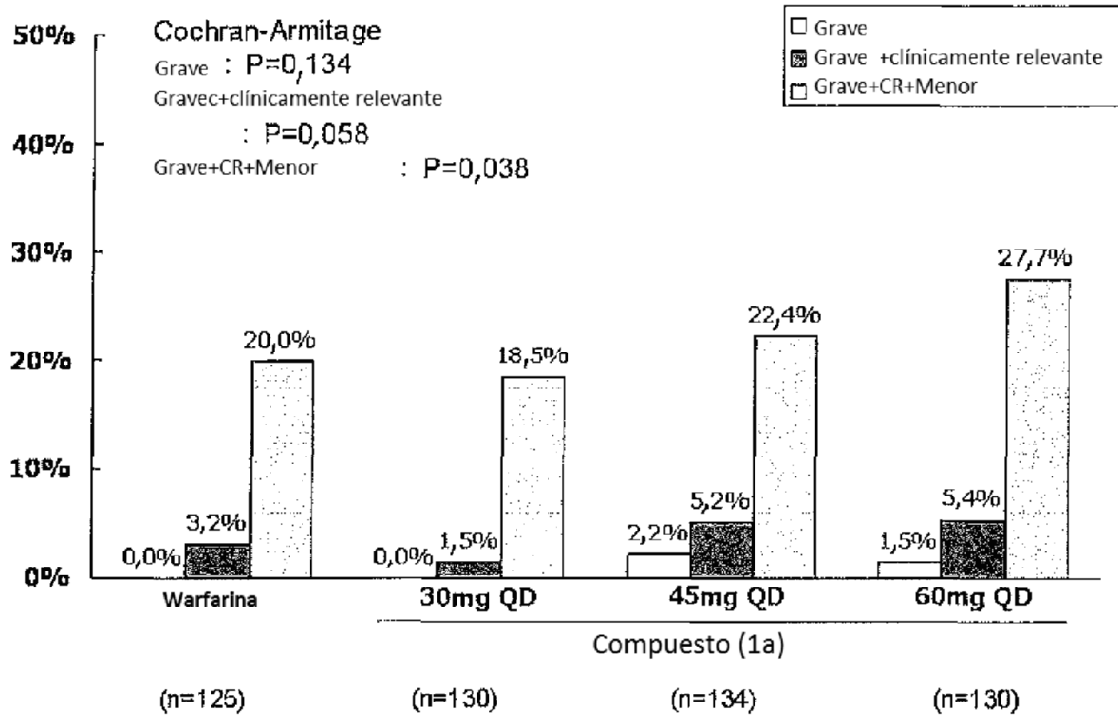
[Figura 3]

Dosis	5 mg QD	15 mg QD	30 mg QD	60 mg QD	Placebo
El número de casos	103	106	103	106	102
Ac. hemorrágico Hemorragia grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)
Hemorragia no grave clínicamente relevante	2 (1,9%)	4 (3,8%)	4 (3,9%)	4 (3,8%)	4 (3,9)
Subtotal	2 (1,9%)	4 (3,8%)	4 (3,9%)	5 (4,7%)	4 (3,9%)
Valor p (vs placebo)	0,445	1,000	1,000	1,000	
Valor p [entre los grupos del compuesto (1a)]	0,270				
Acontecimiento hemorrágico principal	6 (5,8%)	11 (10,4%)	11 (10,7%)	18 (17,0%)	7 (6,9%)
Valor P (vs. placebo)	0,761	0,367	0,334	0,025	

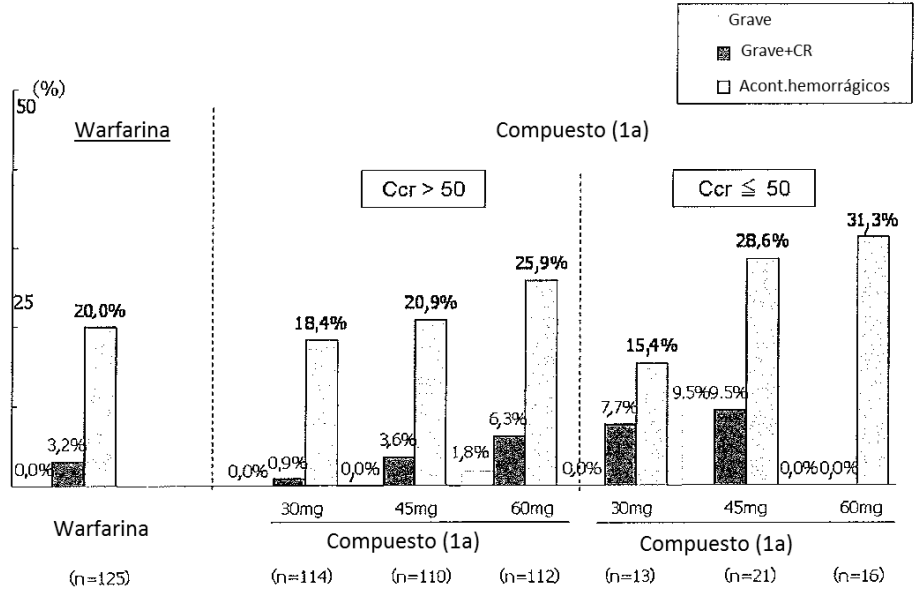
[Figura 4]

		Warfarina (n=129)	Compuesto (1a) (n=396)			
			30 mg QD (n=131)	45 mg QD (n=134)	60 mg QD (n=131)	
Edad		69,0	69,0	70,5	69,0	P=0,625
Sexo	varón	107	110	109	107	P=0,941
	mujer	22	21	25	24	
Peso corporal	(kg)	64,9	65,8	63,8	66,0	P=0,303
Altura	(cm)	162,8	163,3	162,6	163,1	P=0,898
IMC	(kg/m ²)	24,44	24,62	24,06	24,71	P=0,321
Factor de riesgo	Hipertensión (%)	92 (71)	98 (75)	96 (72)	97 (74)	P=0,897
	Diabetes (%)	40 (31)	24 (18)	28 (21)	28 (21)	P=0,077
	ICC (%)	43 (33)	31 (24)	37 (28)	32 (24)	P=0,285
	Antecedentes de ictus/AIT (%)	39 (30)	30 (23)	38 (28)	39 (30)	P=0,528
	Edad >=75ª (%)	35 (27)	38 (29)	38 (28)	39 (30)	P=0,971
Puntuación CHADS2, media		2,2	1,9	2,1	2,1	P=0,153
Sin warfarina previa	(%)	18 (14)	20 (15)	22 (16)	20 (15)	P=0,958
Tabaquismo actual	(%)	21 (16)	23 (18)	18 (13)	24 (18)	P=0,817
Alcoholismo actual	(%)	84 (65)	85 (65)	80 (60)	74 (57)	P=0,404
CLCR, mL/min <50	(%)	16 (12)	13 (10)	21 (16)	16 (12)	P=0,559

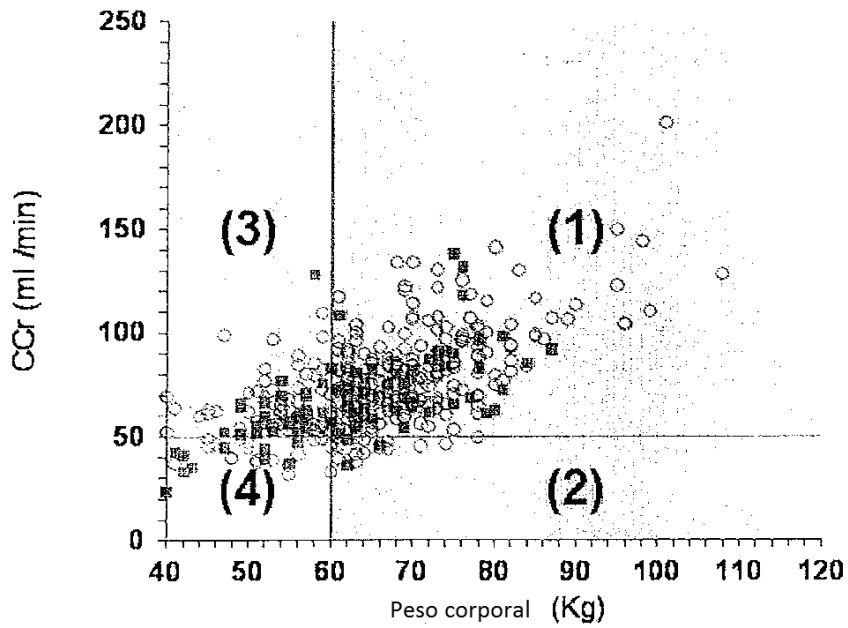
[Figura 5]



[Figura 6]



[Figura 7]



[Figura 8]

