



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 845**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04797879 .6**  
86 Fecha de presentación : **13.11.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1689370**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica solida de administración oral con 5-cloro-N({(5-2-oxo-3-[4-3-oxo-4-morfolinil]-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida.**

30 Prioridad: **27.11.2003 DE 103 55 461**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73 Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**  
**51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es: **Benke, Klaus**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 300 845 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

Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral con 5-cloro-*N*({(5-2-oxo-3-[4-3-oxo-4-morfolinil]-fenil)-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida.

La presente invención trata de un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-*N*({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida en forma hidrofílica, así como de su uso para la profilaxis y/o el tratamiento.

La 5-cloro-*N*({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I) es un inhibidor del factor de coagulación sanguínea Xa de bajo peso molecular y de administración oral, el cual se puede utilizar para la profilaxis y/o el tratamiento de diferentes enfermedades tromboembólicas (véase al respecto el documento WO-A 01/47919, cuya descripción se incluye como referencia en la presente). Si a continuación se hace referencia al principio activo (I), con ello se comprenderán, por lo tanto, todas las modificaciones de la 5-cloro-*N*({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I), así como sus respectivos hidratos.

El principio activo (I) muestra una solubilidad en agua relativa deficiente (aprox. 7 mg/l). Por ello, pueden producirse dificultades en la biodisponibilidad oral, así como una elevada variabilidad biológica de la tasa de absorción.

En lo referente al incremento de la biodisponibilidad oral, se han descrito en el pasado diferentes conceptos:

Así, con frecuencia se recurre a soluciones de principios activos con las que, por ejemplo, se pueden rellenar cápsulas blandas de gelatina. Debido a la deficiente solubilidad del principio activo (I) en los disolventes adecuados para este fin, esta opción, en el presente caso, no resulta viable, puesto que en la dosificación necesaria pueden resultar tamaños de cápsula que ya no pudieran tragarse.

Un procedimiento alternativo está representado por la amorfización del principio activo. En este caso, el procedimiento de solubilización se muestra problemático, ya que el principio activo (I) también resulta deficientemente soluble en disolventes aceptables como el etanol o la acetona. También resulta desfavorable una amorfización del principio activo mediante el procedimiento de fusión, debido al elevado punto de fusión del principio activo (aprox. 230°C), puesto que se produce una elevada proporción indeseada de componentes de descomposición durante la producción.

Además, se ha descrito un procedimiento para la hidrofílicación de sustancias activas hidrófobas, en el ejemplo de hexobarbital y fenitoína (Lerk, Lagas, Fell, Nauta, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 67, No. 7, julio 1978, 935 - 939: "Effect of Hydrophilization of Hydrophobic Drugs on Release Rate from Capsules"; Lerk, Lagas, Lie-A-Huen, Broersma, Zuurman, *Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 68, n.º 5, mayo 1979, 634 - 638: "*In Vitro* and *In Vivo* Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules"). En este caso, las partículas de principio activo se mezclan con una solución de metil- o hidroxietilcelulosa en un mezclador evitando en gran medida una etapa de aglomeración y después se seca. Acto seguido, el principio activo obtenido de ese modo se utiliza, sin tratamiento adicional, para rellenar cápsulas duras de gelatina.

De manera sorprendente se ha descubierto ahora que un tratamiento especial de la superficie del principio activo (I) produce un mejor comportamiento de absorción en el marco de la granulación húmeda. La utilización del principio activo (I) en forma hidrofílica en la producción de composiciones farmacéuticas sólidas de administración oral, conlleva una mejora significativa de la biodisponibilidad de la formulación obtenida de ese modo.

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-*N*({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida en forma hidrofílica, donde

(a) en primer lugar se produce, mediante granulación húmeda, un granulado que contenga el principio activo (I) en forma hidrofílica

(b) y después, el granulado, dado el caso, con adición de aditivos farmacéuticos adecuados, se transforma en la composición farmacéutica.

La granulación húmeda de la etapa de procedimiento (a) se puede llevar a cabo en un mezclador (= granulación en mezclador) o en un lecho fluidizado (= granulación por lecho fluidizado), preferiblemente mediante granulación por lecho fluidizado.

Con la granulación húmeda, el principio activo (I) puede, o bien disponerse como sustancia sólida en la mezcla previa (muestra), o suspenderse en el líquido de granulación. Preferiblemente, el principio activo (I), se incorpora a la granulación húmeda suspendido en el líquido de granulación, (procedimiento de suspensión).

En una forma de realización preferida de la presente invención, el principio activo (I) se utiliza en forma cristalina.

## ES 2 300 845 T3

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, el principio activo (I) cristalino se utiliza en forma micronizada. El principio activo (I) posee a este respecto preferiblemente un tamaño medio de partícula  $X_{50}$  menor de  $10\ \mu\text{m}$ , especialmente entre  $1$  y  $8\ \mu\text{m}$ , y un  $X_{90}$  (proporción del 90%) menor de  $20\ \mu\text{m}$ , especialmente menor de  $15\ \mu\text{m}$ .

5

El líquido de granulación usado acorde a la invención comprende un disolvente, un aglutinante hidrófilo y, eventualmente, un humectante. El aglutinante hidrófilo se dispersa a este respecto en el líquido de granulación o, preferiblemente, se disuelve en éste.

10 Como disolvente del líquido de granulación, se pueden utilizar disolventes orgánicos como, por ejemplo, etanol o acetona, o agua o mezclas de éstos. Preferiblemente se utiliza agua como disolvente.

Como aglutinante hidrófilo del líquido de granulación se utilizan aditivos hidrófilos farmacéuticamente adecuados, preferiblemente aquéllos que se disuelven en el disolvente del líquido de granulación.

15

A este respecto se utilizan, preferiblemente, polímeros hidrófilos como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (sales de sodio y de calcio), etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), L-HPC (HPC poco sustituida), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polímeros del ácido acrílico y sus sales, copolímeros a base de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, Kollidon® VA64, BASF), gelatina, goma guar, almidón parcialmente hidrolizado, alginato o goma xantana. Con especial preferencia, se utiliza HPMC como aglutinante hidrófilo.

20

El aglutinante hidrófilo puede estar contenido aquí en una concentración del 1 al 15% (referida a la masa total de la composición farmacéutica), preferiblemente del 1 al 8%.

25

Como humectante del líquido de granulación, en el caso de que se emplee, se utilizan humectantes (agentes tensioactivos) farmacéuticamente adecuados. A modo de ejemplo se señalan:

Las sales de sodio de sulfatos de alcoholes grasos como el laurilsulfato de sodio; los sulfosuccinatos como el dioc-tilsulfosuccinato de sodio; los ésteres parciales de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos como el monoestearato de glicerina; los ésteres parciales de ácidos grasos del sorbitán como el monolaurato de sorbitán; los ésteres parciales de ácidos grasos del polihidroxietilensorbitán como el monolaurato, el monoestearato o el monooleato de polietilenglicolsorbitán; los éteres de alcoholes grasos de polihidroxietileno; los ésteres de ácidos grasos de polihidroxietileno; los copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®); o los triglicéridos etoxilados. Preferiblemente se utiliza laurilsulfato de sodio como humectante.

35

Si fuera necesario, el humectante se utilizaría en una concentración del 0,1 al 5% (referida a la masa total de la composición farmacéutica), preferiblemente del 0,1 al 2%.

40 En la mezcla previa (muestra) de la granulación húmeda están contenidos aditivos farmacéuticamente adecuados. A modo de ejemplo se señalan:

- Materiales de carga y aglutinantes en seco como el polvo de celulosa, la celulosa microcristalina, la celulosa microcristalina silicificada, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa (anhidra o como hidrato, por ejemplo monohidrato), dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina.
- Promotores de desintegración (disgregantes) como la carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), L-HPC (hidroxipropilcelulosa poco sustituida), carboximetilalmidón sódico, glicolato de sodio de almidón de patata, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de patata.

50

En el caso de las formulaciones de comprimidos de liberación del principio activo modificada (retardada), puede haber, en lugar de promotores de desintegración (disgregantes), sustancias que influyan en la velocidad de liberación. A modo de ejemplo se señalan: hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, galactomanano, goma xantana, glicéridos, ceras, productos de copolimerización de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, productos de copolimerización de ácido dimetilamino-metacrílico y ésteres neutros de ácido metacrílico, productos de polimerización de ácido metacrílico o de ésteres de ácido metacrílico, productos de copolimerización de ésteres de etilo de ácido acrílico y ésteres de metilo de ácido metacrílico o productos de copolimerización de ésteres de metilo de ácido acrílico y de ácido metacrílico.

60

El granulado obtenido en la etapa de procedimiento (a) se transfiere después a la composición farmacéutica acorde a la invención en la etapa de procedimiento (b).

65 La etapa de procedimiento (b) comprende, por ejemplo, la formación de comprimidos, el relleno de cápsulas, preferiblemente de cápsulas duras de gelatina, o el relleno de BOLSITAS, en cada caso según procedimientos habituales conocidos por el experto, eventualmente, tras la adición de otros aditivos farmacéuticamente adecuados.

## ES 2 300 845 T3

Como aditivos farmacéuticamente adecuados se pueden señalar:

- Agentes reguladores de la lubricación, el deslizamiento y la fluidez como el ácido fumárico, el ácido esteárico, el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el estearilfumarato sódico, los alcoholes grasos de elevado peso molecular, los polietilenglicoles, los almidones (de trigo, de arroz, de maíz o de patata), el talco, el dióxido de silicio de alta dispersión (coloidales), el óxido de magnesio, el carbonato de magnesio o el silicato de calcio.
- Promotores de desintegración (disgregantes) como la carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), L-HPC (hidroxipropilcelulosa poco sustituida), carboximetilalmidón sódico, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de patata.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida de administración oral que contenga 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I) en forma hidrofílica.

La composición farmacéutica sólida de administración oral acorde a la invención, comprende, de manera ejemplificativa y preferente, granulados, cápsulas duras de gelatina o bolsitas rellenas con gránulos, así como comprimidos que liberan el principio activo (I) de forma rápida o modificada (retardada). Preferiblemente, se usarán comprimidos, en especial comprimidos de liberación rápida del principio activo (I). En el marco de la presente invención, comprimidos de liberación rápida son aquéllos que poseen, según el procedimiento de liberación de la USP con el aparato 2 (paleta), como se describe en la parte experimental en el capítulo 5.2.2, un valor de Q (30 minutos) del 75%.

El principio activo (I) se puede presentar en la composición farmacéutica acorde a la invención en una concentración del 0,1 al 60%, preferiblemente en una concentración del 1 al 40%, referida a la masa total de la formulación. En la presente, la dosis del principio activo (I) asciende, preferiblemente, a 1 a 100 mg.

Eventualmente, los granulados o comprimidos acordes a la invención se lacan en una fase adicional bajo condiciones habituales familiares para el experto. El lacado se lleva a cabo con adición de agentes de lacado o formadores de película habituales y conocidos por parte del experto, como la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la etilcelulosa, la polivinilpirrolidona, los copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo, Kollidon® VA64, BASF), la goma laca, los productos de copolimerización de ésteres del ácido metacrílico y/o acrílico con metilacrilato de trimetilamonio, los productos de copolimerización del ácido dimetilaminometacrílico y de los ésteres neutros del ácido metacrílico, los productos de polimerización del ácido metacrílico o de los ésteres del ácido metacrílico, los productos de copolimerización de los ésteres de metilo del ácido metacrílico y los ésteres de etilo del ácido acrílico, los productos de copolimerización de los ésteres de metilo del ácido acrílico y del ácido metacrílico, el propilenglicol, el polietilenglicol, el triacetato de glicerina, el citrato de trietilo y/o aditivos de coloración/pigmentos como, por ejemplo, el dióxido de titanio, el óxido de hierro, la indigotina o lacas de coloración adecuadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica acorde a la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, en especial de enfermedades tromboembólicas como el infarto de miocardio, la angina de pecho (incluida la angina inestable), las reoclusiones y restenosis después de una angioplastia o un implante de bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

La invención se ilustra en más detalle a continuación mediante ejemplos de realización preferidos que, no obstante, no la limitan. A menos que se especifique lo contrario, todas las cantidades que se muestran a continuación están referidas en porcentaje en peso.

**Parte experimental***1. Producción de comprimidos con granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica/Procedimiento de granulación en lecho fluidizado*

5

*1.1 Composición de los comprimidos (en mg/comprimido)*

Principio activo (I), micronizado	20,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Monohidrato de lactosa	22,9 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol®, FMC)	3,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 5 mPa.s	3,0 mg
Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 15 mPa.s	1,5 mg
Polietilenglicol 3.350	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,5 mg
	<hr/>
	87,5 mg

*1.2 Producción*

30

Se disuelve en agua la hidroxipropilmetilcelulosa (5 mPa.s) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución, se suspende el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa. Después del secado y tamizado (0,8 mm de abertura de malla) del granulado producido, se añade el estearato de magnesio y se mezcla. La mezcla de prensado producida de esta manera se comprime hasta convertirse en comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de 50 a 100 N. El lacado posterior de los comprimidos se lleva a cabo con dióxido de titanio suspendido en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (15 mPa.s) y polietilenglicol.

35

*2. Producción de comprimidos con granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica/Procedimiento de granulación en mezclador rápido**2.1 Composición de los comprimidos (en mg/comprimido)*

40

Principio activo (I), micronizado	5,0 mg
Celulosa microcristalina	40,0 mg
Monohidrato de lactosa	33,9 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol®, FMC)	3,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 3 mPa.s	2,0 mg
Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 15 mPa.s	1,5 mg
Polietilenglicol 400	0,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,4 mg
	<hr/>
	87,5 mg

45

50

55

60

65

## ES 2 300 845 T3

### 2.2 Producción

En un mezclador rápido, se mezclan los compuestos celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa (muestra de granulado). Se disuelve en agua la hidroxipropilmetilcelulosa (3 mPa.s) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución, se suspende el principio activo (I) micronizado. La suspensión producida de este modo se añade como líquido de granulación de la muestra de granulado y se mezcla con la ayuda de un agitador de rotación rápida de manera homogénea con la muestra de granulado. Después de llevar a cabo el mezclado, se tamiza el granulado húmedo (4 mm de abertura de malla) y se seca en el lecho fluidizado. Después del tamizado del granulado seco (0,8 mm de abertura de malla), se añade el estearato de magnesio y se mezcla. La mezcla de prensado producida de esta manera se comprime hasta convertirse en comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de 50 a 100 N. El lacado posterior de los comprimidos se lleva a cabo con dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo, suspendiéndose los pigmentos, en primer lugar, en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (15 mPa.s) y polietilenglicol.

### 3. Producción de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en bolsitas

#### 3.1 Composición del granulado (en mg/bolsita)

Principio activo (I), micronizado	50,0 mg
Manitol	662,0 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol®, FMC)	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 5 mPa.s	15,0 mg
Laurilsulfato de sodio	1,0 mg
Dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil® 200, Degussa)	0,6 mg
Aroma de fresa, desecado por pulverización	5,0 mg
	<hr/>
	750,0 mg

#### 3.2 Producción

Se disolvió en agua la hidroxipropilmetilcelulosa (5 mPa.s) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución, se suspendió el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de manitol y croscarmelosa. Después del secado y el tamizado (0,8 mm de abertura de malla) de los granulados producidos, se añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®) y el aroma de fresa. La mezcla obtenida de este modo se utiliza para rellenar respectivamente 750 mg en saquitos con la ayuda de una máquina de llenado de saquitos.

### 4. Producción de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en cápsulas duras de gelatina

#### 4.1 Composición del granulado (en mg/cápsula)

Principio activo (I), micronizado	20,0 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Monohidrato de lactosa	79,5 mg
Almidón de maíz	25,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 5 mPa.s	4,5 mg
Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil® 200, Degussa)	0,6 mg
	<hr/>
	160,0 mg

## ES 2 300 845 T3

### 4.2 Producción

Se disolvió en agua la hidroxipropilmetilcelulosa (5 mPa.s) y el laurilsulfato de sodio. En esta solución, se suspendió el principio activo (I) micronizado. La suspensión obtenida de ese modo se pulveriza a modo de líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y almidón de maíz. Después del secado y el tamizado (0,8 mm de abertura de malla) del granulado producido, se añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®). La mezcla obtenida de este modo se utiliza para rellenar respectivamente 160 mg en cápsulas duras de gelatina de tamaño 2.

### 5. Comparación de comprimidos con/sin principio activo (I) hidrofiliado

#### 5.1 Composición y producción de los comprimidos

Para estudiar las propiedades de los comprimidos y la biodisponibilidad mejorada de las formulaciones con principio activo (I) hidrofiliado, se producen comprimidos sin lacar con una cantidad de principio activo (I) de 10 mg de la siguiente composición (en mg/comprimido).

Principio activo (I), micronizado	10,0 mg
Celulosa microcristalina	40,0 mg
Monohidrato de lactosa	27,9 mg
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol®, FMC)	3,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, 5 mPa.s	3,0 mg
Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	85,0 mg

Comprimido A: producido mediante formación de comprimido directa sin granulación

Comprimido B: producido mediante el procedimiento de granulación en lecho fluidizado/suspensión descrito en el punto 1.2.

La mezcla para el comprimido A y el granulado para el comprimido B se presan en cada caso para producir comprimidos con un diámetro de 6 mm y una resistencia a la rotura de aproximadamente 70 a 80 N.

#### 5.2 Propiedades de los comprimidos

##### 5.2.1 Tiempo de desintegración en agua (Comprobador de desintegración USP, Erweka)

Comprimido A: aprox. 1,5 minutos

Comprimido B: aprox. 6,5 minutos.

##### 5.2.2 Liberación *in vitro*

En la siguiente tabla 1 se representan las cantidades liberadas de principio activo, referidas a la cantidad total de comprimido declarada:

TABLA 1

*Liberación in vitro*

	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Comprimido A	87%	92%	93%	94%
Comprimido B	94%	95%	96%	96%

(Paleta USP, 900 ml tampón de acetato pH 4,5 + 0,5% laurilsulfato de sodio, 75 rpm).

## ES 2 300 845 T3

### 5.2.3 Biodisponibilidad

Para el estudio de la biodisponibilidad, se administraron de manera cruzada a tres perros respectivamente tres comprimidos A y/o tres comprimidos B. En la siguiente tabla 2, se enumeran los correspondientes parámetros farmacocinéticos tras la toma oral de 3 mg de principio activo (I)/kg.

TABLA 2  
*Parámetros farmacocinéticos del principio activo (I)*

		Animal			Media geom.	E.E. geom.	Media aritm.	E.E. aritm.
		1	2	3				
<b>Comprimido A</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/l]	1,39	2,31	3,34	2,21	1,55	2,35	0,974
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/l]	0,464	0,770	1,11	0,735	1,55	0,782	0,325
C <sub>max</sub>	[mg/l]	0,299	0,398	0,430	0,371	1,21	0,376	0,0684
C <sub>max, norm</sub>	[kg/l]	0,0997	0,133	0,143	0,124	1,21	0,125	0,0228
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	12,2	2,99	55,1	12,6	4,29	23,4	27,8
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382
<b>Comprimido B</b>								
AUC(0-24)	[mg·h/l]	2,82	3,03	3,73	3,17	1,16	3,19	0,476
AUC(0-24) <sub>norm</sub>	[kg·h/l]	0,938	1,01	1,24	1,06	1,16	1,06	0,159
C <sub>max</sub>	[mg/l]	0,478	0,513	0,321	0,428	1,29	0,437	0,102
C <sub>max, norm</sub>	[kg/l]	0,159	0,171	0,107	0,143	1,29	0,146	0,0341
C(24)/C <sub>max</sub>	[%]	26,4	1,17	93,4	14,2	9,53	40,3	47,7
t <sub>max</sub>	[h]	1,00	1,50	0,750	1,04	1,42	1,08	0,382

### Resultado

A pesar de la desintegración más lenta (véase 5.2.1) y a la liberación muy similar a la *in vitro* (véase 5.2.2) del comprimido B en comparación con el comprimido A, el comprimido B muestra ventajas significativas en la absorción y por tanto un incremento de la biodisponibilidad de aproximadamente el 35%. Al mismo tiempo, es de constatar una clara reducción de la variabilidad. La única diferencia entre el comprimido A y el comprimido B es la hidrofiliación del principio activo (I) en el comprimido B con la ayuda del procedimiento de suspensión en el marco de la granulación húmeda.

## ES 2 300 845 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I) en forma hidrofílica, **caracterizado** porque
- (a) en primer lugar se produce, mediante granulación húmeda, un granulado que contenga el principio activo (I) en forma hidrofílica
- 10 (b) y después, el granulado, eventualmente con adición de aditivos farmacéuticos adecuados, se transforma en la composición farmacéutica.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque como procedimiento para la granulación húmeda se utiliza la granulación en lecho fluidizado.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el principio activo (I) se utiliza en forma cristalina.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el principio activo (I) se utiliza en forma micronizada.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el principio activo (I) se incorpora a la granulación húmeda suspendido en el líquido de granulación.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la composición farmacéutica es un comprimido de liberación rápida del principio activo (I).
7. Composición farmacéutica sólida de administración oral que se produce mediante el procedimiento acorde a la reivindicación 1.
- 30 8. Composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I) en forma hidrofílica.
- 35 9. Composición farmacéutica, según la reivindicación 8, que contiene el principio activo (I) en forma cristalina.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que contiene el principio activo (I) en forma micronizada.
- 40 11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizada** porque el principio activo (I) está presente en una concentración del 1 al 60%, referida a la masa total de la formulación.
12. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 7 a 11, que contiene laurilsulfato de sodio como humectante.
- 45 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que contiene laurilsulfato de sodio en una concentración del 0,1 al 5%, referida a la masa total.
14. Composición farmacéutica, según una de las reivindicaciones 7 a 13, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante hidrófilo.
- 50 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una concentración del 1 al 15%, referida a la masa total.
16. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 7 a 15, en forma de comprimido.
- 55 17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, en forma de comprimido de liberación rápida.
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 16 ó 17, **caracterizada** porque el comprimido está recubierto con una laca.
- 60 19. Uso de la composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 7 a 18, para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.
- 65 20. Uso de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}-metil)-2-tiofenocarboxamida (I) en forma hidrofílica para la producción de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.