

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 MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2004 PCT/EP2004/012897**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2005 WO05060940**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2004 E 04797879 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **14.09.2016 EP 1689370**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación 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**

30 Prioridad:

27.11.2003 DE 10355461

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

16.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BENKE, KLAUS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 300 845 T5

DESCRIPCIÓN

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

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

10 La 5-cloro-*N*(((5S)-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, que se puede usar para la prevención 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 en adelante se hace referencia al principio activo (I), están comprendidas, a este respecto, todas las modificaciones de la 5-cloro-*N*(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofenocarboxamida (I), así como sus respectivos hidratos.

15 El principio activo (I) muestra una solubilidad en agua relativamente 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.

Para aumentar la biodisponibilidad oral, se han descrito en el pasado diferentes conceptos:

20 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.

25 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 farmacéuticamente 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 fabricación.

30 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, Nº 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 secan. Acto seguido, el principio activo obtenido de ese modo se usa, sin tratamiento adicional, para rellenar cápsulas duras de gelatina.

35 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 en húmedo usándose como procedimiento de granulación en húmedo la granulación en lecho fluidizado. El uso del principio activo (I) en forma hidrofílica en la fabricación de composiciones farmacéuticas sólidas de administración oral, conlleva una mejora significativa de la biodisponibilidad de la formulación obtenida de ese modo.

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

(a) en primer lugar se fabrica, mediante granulación en húmedo, un granulado que contiene el principio activo (I) en forma hidrofílica

45 (b) y después, el granulado, dado el caso, con adición de aditivos farmacéuticamente adecuados, se transforma en la composición farmacéutica, usándose como procedimiento de granulación en húmedo la granulación en lecho fluidizado.

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

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

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

El líquido de granulación usado según 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 el mismo.

60 Como disolvente del líquido de granulación, se pueden usar disolventes orgánicos como, por ejemplo, etanol o acetona, o agua o mezclas de los mismos. Preferiblemente se usa agua como disolvente.

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

A este respecto se usan, 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 usa HPMC como aglutinante hidrófilo.

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 %.

Como humectante del líquido de granulación, en el caso de que se emplee, se usan 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 dioctilsulfosuccinato 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 usa laurilsulfato de sodio como humectante.

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

En la mezcla previa (preparación previa) de la granulación en húmedo 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 disgregación (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.

En el caso de las formulaciones de comprimidos de liberación del principio activo modificada (retardada), puede haber, en lugar de promotores de disgregación (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 dimetilaminometacrílico 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.

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

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.

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 disgregación (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 según la reivindicación 6 o 7 que contiene 5-cloro-N-((5S)-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 según la invención, comprende, a modo de ejemplo y preferentemente, granulados, cápsulas duras de gelatina o bolsitas rellenas con granulos, 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 %.

5 El principio activo (I) se puede presentar en la composición farmacéutica según 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.

10 Eventualmente, los granulados o comprimidos acordes a la invención se lacan en una fase adicional en 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.

20 Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición farmacéuticamente según la invención para la prevención 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 reestenosis después de una angioplastia o una derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

25 La invención se ilustra en más detalle a continuación mediante ejemplos de realización preferidos. A menos que se especifique lo contrario, todas las cantidades que se muestran a continuación están referidas en porcentaje en peso.

Parte experimental

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

1.1 Composición de los comprimidos (en mg/comprimido)

30

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| 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 Fabricación

35 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 preparación previa de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa. Después del secado y tamizado (0,8 mm de abertura de malla) del granulado fabricado, se añade el estearato de magnesio y se mezcla. La mezcla de prensado fabricada 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.

40

2. Fabricación de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en bolsitas

2.1 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) | 2,0 mg |
| Aroma de fresa, desecado por pulverización | 5,0 mg |
| | <hr/> 750,0 mg |

2.2 Fabricación

- 5 Se disolvió 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 preparación previa de manitol y croscarmelosa. Después del secado y el tamizado (0,8 mm de abertura de malla) de los granulados fabricados, se
10 añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®) y el aroma de fresa. La mezcla obtenida de este modo se usa para rellenar respectivamente 750 mg en saquitos con la ayuda de una máquina de llenado de saquitos.

3. Fabricación de granulados que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica y relleno en cápsulas duras de gelatina

3.1 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 |

15

3.2 Fabricación

- 20 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 preparación previa 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 fabricado, se añade y se mezcla el dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil®). La mezcla obtenida de este modo se usa para rellenar respectivamente 160 mg en cápsulas duras de gelatina de tamaño 2.

4. Comparación de comprimidos con / sin principio activo (I) hidrofílica

4.1 Composición y fabricación de los comprimidos

- 25 Para estudiar las propiedades de los comprimidos y la biodisponibilidad mejorada de las formulaciones con principio activo (I) hidrofílica, se fabrican comprimidos sin laca con una cantidad de principio activo (I) de 10 mg de la siguiente composición (en mg/comprimido).

| | |
|-----------------------------------|---------|
| Principio activo (I), micronizado | 10,0 mg |
|-----------------------------------|---------|

ES 2 300 845 T5

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| Celulosa microcristalina | 40,0 mg |
| Monohidrato de lactosa | 27,9 mg |
| Crocarmelosa (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: fabricado mediante formación de comprimido directa sin granulación

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

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

4.2 Propiedades de los comprimidos

4.2.1 Tiempo de disgregación en agua (Comprobador de disgregación USP, Erweka):

Comprimido A: aprox. 1,5 minutos

- 10 Comprimido B: aprox. 6,5 minutos

4.2.2 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 % |

15

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

4.2.3 Biodisponibilidad

- 20 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 (l) / kg.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos del principio activo (I)

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

5 Resultado: A pesar de la disgregación más lenta (véase 4.2.1) y a la liberación muy similar a la *in vitro* (véase 4.2.2) 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 en húmedo.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Procedimiento para la fabricación 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 fabrica, mediante granulación en húmedo, un granulado que contiene el principio activo (I) en forma hidrofílica
- (b) y después, el granulado, dado el caso con adición de aditivos farmacéuticamente adecuados, se transforma en la composición farmacéutica,
- 10 usándose como procedimiento de granulación en húmedo la granulación en lecho fluidizado.
- 2.** Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo (I) se usa en forma cristalina.
- 3.** Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el principio activo (I) se usa en forma micronizada.
- 4.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el principio activo (I) se incorpora a la granulación en húmedo suspendido en el líquido de granulación.
- 15 **5.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la composición farmacéutica es un comprimido de liberación rápida del principio activo (I).
- 6.** Composición farmacéutica sólida de administración oral fabricada mediante el procedimiento según la reivindicación 1.
- 20 **7.** 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 que puede fabricarse mediante un procedimiento según la reivindicación 1.
- 8.** Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, que contiene el principio activo (I) en forma cristalina.
- 9.** Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que contiene el principio activo (I) en forma micronizada.
- 25 **10.** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizada porque el principio activo (I) está presente en una concentración del 1 al 60 %, referida a la masa total de la formulación.
- 11.** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 10, que contiene laurilsulfato de sodio como humectante.
- 12.** Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que contiene laurilsulfato de sodio en una concentración del 0,1 al 5 %, referida a la masa total.
- 30 **13.** Composición farmacéutica, según una de las reivindicaciones 6 a 12, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante hidrófilo.
- 14.** Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa en una concentración del 1 al 15 %, referida a la masa total.
- 15.** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 14, en forma de comprimido.
- 35 **16.** Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en forma de comprimido de liberación rápida.
- 17.** Composición farmacéutica según las reivindicaciones 15 o 16, caracterizada porque el comprimido está recubierto con una laca.
- 18.** Uso de la composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 6 a 17, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.
- 40 **19.** 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 fabricación de una composición farmacéutica sólida de administración oral según las reivindicaciones 6 o 7 para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.