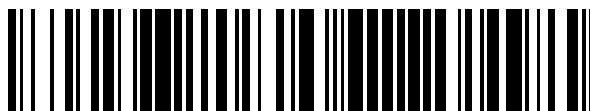


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 627**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2013 E 13735235 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2869814**

54 Título: **Formas de administración farmacéuticas que comprenden 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida**

30 Prioridad:

03.07.2012 EP 12174797

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

21.06.2016

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BENKE, KLAUS;
NEUMANN, HEIKE y
MÜCK, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 574 627 T3

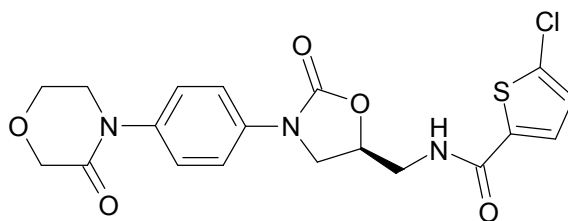
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formas de administración farmacéuticas que comprenden 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

5 La presente invención se refiere a formas de administración farmacéuticas administrables por vía oral que comprenden 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxabán, principio activo (I)), caracterizadas porque se libera rápidamente una cantidad parcial del principio activo (I) y se libera una cantidad parcial de una forma controlada (modificada, retardada, pospuesta), y a procedimientos para su preparación, a su uso como medicamentos y a su uso para la profilaxis, profilaxis secundaria o tratamiento de trastornos.

10 El 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxabán, principio activo (I)) es un inhibidor del factor de coagulación sanguínea Xa, administrable por vía oral, de bajo peso molecular, que se puede usar para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de diversos trastornos tromboembólicos [documento WO 01/47919]. Si en lo sucesivo se hace referencia al principio activo (I), este significa la modificación cristalina I de 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (I).



Rivaroxabán, principio activo (I)

20 En el caso de trastornos que tienen que ser tratados durante un periodo más largo, o para la profilaxis de enfermedades a largo plazo, es deseable mantener la frecuencia de administración de medicamentos tan baja como sea posible. Esto no es solo más conveniente para el paciente sino que también aumenta la seguridad del tratamiento reduciendo las desventajas de administraciones irregulares (mejor cumplimiento). La reducción deseada de frecuencia de administración, por ejemplo, de administración dos veces diarias a administración una vez al día, se puede conseguir extendiendo los niveles en plasma terapéuticamente eficaces mediante la liberación controlada de principio activo desde las formas de dosificación.

25 Tras la administración de formas de dosificación con una liberación controlada de principio activo, suavizando del desarrollo del nivel en plasma (minimización de la relación pico/depresión), es decir, evitando altas concentraciones en plasma de principio activo observadas frecuentemente tras la administración de formas farmacológicas de liberación rápida, se puede evitar la aparición de efectos secundarios no deseados que se correlacionan con las concentraciones máximas.

30 En particular para la terapia o la profilaxis a largo plazo y para la profilaxis secundaria de trastornos tromboembólicos arteriales y/o venosos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto de miocardio y embolismo pulmonar) es ventajoso proporcionar el principio activo (I) en una forma que, mediante la liberación controlada del principio activo, reduzca los picos en plasma y, así, la relación pico/depresión y con ello permita la administración una vez al día, con una dependencia del alimento lo más baja posible de los parámetros farmacocinéticos (en particular C_{max} y AUC) y una biodisponibilidad oral lo más alta posible en comparación con formulaciones de liberación rápida del principio activo (I).

35 Durante el desarrollo de las formulaciones las características fisicoquímicas tienen que tenerse en cuenta en combinación con las propiedades biológicas particulares del principio activo (I). Las características fisicoquímicas incluyen, por ejemplo, la reducida solubilidad del principio activo (I) en agua (aproximadamente 7 mg/l). Las propiedades biológicas particulares del principio activo (I) son una biodisponibilidad dependiente del alimento (el denominado "efecto del alimento"), que en el caso de formulaciones en comprimido de liberación rápida es notable a dosificaciones a partir de aproximadamente 15 mg, y una absorción limitada desde las secciones inferiores del intestino. Como consecuencia, la administración deseada una vez al día requiere formulaciones farmacéuticas específicas que liberan el principio activo (I) teniendo en cuenta sus características biofarmacéuticas, de modo que, por una parte, el principio activo (I) este presente en una cantidad suficiente para presentar un efecto farmacéutico y que, por otra parte, el principio activo (I) se libere de una forma tal que se superen sus propiedades problemáticas con respecto a la solubilidad, efecto del alimento y absorción.

45 Como se describe en el documento EP 1 830 855 B1, se han investigado diversos enfoques de desarrollo para este fin, incluyendo los sistemas de dos cámaras osmóticas. Estos se caracterizaron por su perfil de liberación *in vitro* y estudios farmacocinéticos con voluntarios sanos (n = 12) en comparación con una formulación de comprimido de

liberación rápida del principio activo (I).

Los sistemas de dos cámaras osmóticos preparado de acuerdo con el documento EP 1 830 855 B1 y descritos con mayor detalle como formulaciones comparativas A a C en la parte experimental muestran el suavizamiento deseado de los perfiles en plasma sanguíneo en comparación con las formulaciones en comprimido de liberación rápida pero, de forma sorprendente, presentan un efecto de alimento pronunciado. Si la administración tuvo lugar tras un desayuno americano, por ejemplo, el valor en plasma sanguíneo máximo medido (C_{max} normalizada) se aumentaba en un factor de 2,08 a 3,19 en comparación a la administración sin alimento (administración en ayunas). Este efecto de alimento relativamente pronunciado es inusual en particular para sistemas osmóticos. Por tanto, por ejemplo, "Biopharmazie – Pharmakokinetik – Bioverfügbarkeit – Biotransformation" (Langner/Borchert/Mehnert; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 4ª edición, 2011, página 245) y "Formulation-dependent food effects demonstrated for Nifedipine modified-release preparations marketed in the European Union" (Schug B.S., Brendel E., Wolf D., Wonnemann M., Wargenau M., Blume H.H.; European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, 2002, 279-285) se refieren al bajo efecto de alimento de sistemas osmóticos como una ventaja particular.

De acuerdo con lo anterior, fue el objetivo del desarrollo identificar una formulación adecuada que, en comparación con una formulación en comprimido de liberación rápida del principio activo (I), presente biodisponibilidad relativamente alta, genere picos de nivel en plasma bajos en comparación con formulaciones en comprimido de liberación rápida del principio activo (I) y permita la administración una vez al día con un efecto de alimento relativamente pequeño.

De forma sorprendente se ha encontrado ahora que formas de dosificación que liberan parte de la dosis de principio activo rápidamente y parte de la dosis de principio activo a una velocidad controlada (modificada, retardada) permiten la administración una vez al día con un efecto de alimento relativamente pequeño y mejor biodisponibilidad oral en particular cuando se administran en ayunas.

De acuerdo con la invención, por liberación controlada se entiende una característica de liberación del principio activo que, tras la administración, se ajusta, respecto al tiempo, transcurso y/o localización en el aparato gastrointestinal, de una forma que no puede lograrse tras la administración de formulaciones convencionales tales como soluciones para administración oral o formas de dosificación sólidas de liberación rápida del principio activo como se describe, por ejemplo, en el documento EP 1 689 370 B1. Además del término "liberación controlada", se usan frecuentemente también términos alternativos como "modificada", "retrasada" o "retardada". Estos están comprendidos también por el alcance de la presente invención.

Por una forma de dosificación farmacéutica de liberación rápida y controlada combinadas se entiende que la dosis de principio activo presente en la forma de dosificación se divide en al menos dos partes, a saber en al menos una dosis de principio activo que se libera rápidamente y al menos una dosis de principio activo que se libera de una forma controlada, que están incorporadas en al menos dos compartimentos diferentes de la forma de dosificación.

Con ello se logra que del 10 al 45 % del principio activo (I) (referido a la cantidad total declarada del principio activo (I)) se libera dentro de un periodo de 1 hora, del 40 al 70 % del principio activo (I) se libera dentro de un periodo de 4 horas y al menos el 80 % del principio activo (I) se libera dentro de un periodo de 10 horas de acuerdo con el procedimiento de liberación USP con equipo 2 (pala) a de 50 a 100 revoluciones por minuto (rpm), preferiblemente 75 rpm, en 900 ml de un medio de liberación adecuado, preferiblemente un tampón de citrato de fosfato de pH 6,8, y usando un sumidero de acuerdo con la Farmacopea japonesa.

En principio se conoce la combinación de una porción de liberación rápida del principio activo (IR = liberación inmediata) con una porción de liberación controlada del principio activo (CR = liberación controlada). Esto también se aplica a sistemas de dos cámaras osmóticos.

Connor, D.F. y Steingard, R.J., "New Formulations of Stimulants for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder", CNS Drugs 18 (2004), 1011-1030 y Coghill, D., Seth, S., "Osmotic, controlled-release methylphenidate for the treatment of ADHD", Expert Opinion Pharmacotherapy 7 (2006), 2119-2136 describen diversas opciones para la combinación de IR y CR, entre otros la combinación de agregados que presentan diferentes velocidades de liberación (SODAS™) o la tecnología OROS® (sistemas osmóticos) combinados con un recubrimiento de película que comprende principio activo desde los que la parte de la dosis de principio activo se libera rápidamente. En este caso, se observa la administración una vez al día para compensar una semivida muy corta del principio activo, para reducir efectos secundarios y para evitar una segunda administración de comprimido durante el tiempo escolar de los niños afectados. Por tanto, en este caso, la combinación con la proporción IR se dirige, por lo tanto, al comienzo directo de la actividad. A diferencia del principio activo (I), las sustancias usadas presentan buena solubilidad.

El documento WO 1993/000071 describe un sistema osmótico recubierto con una película que comprende principio activo para retardar, después de una liberación de principio activo inicial dentro de los primeros 5 a 15 minutos tras la administración, la liberación adicional del principio activo desde 30 minutos a 4,5 horas (siendo el objetivo al menos 2 horas). Esta aplicación se focalizó en problemas médicos que tienen que tener en cuenta un ritmo cardiaco, por ejemplo, relajación de la aparición de infartos de miocardio cuya incidencia es la mayor en las primeras horas de la mañana. La administración de la formulación de fármaco en la tarde se supone que reduce, con la ayuda del

segundo depósito de principio activo tras un tiempo de retardo suficientemente largo, el riesgo de infarto de miocardio en las primeras horas de la mañana. De acuerdo con lo anterior la administración incluye en particular bloqueadores del canal de calcio y en este caso especialmente clorhidrato de verapamilo. A diferencia del principio activo (I), la solubilidad de clorhidrato de verapamilo en agua es muy buena.

5 Mediante la presente invención es posible proporcionar una forma de dosificación farmacéutica estable que, en primer lugar, comprende una cantidad suficiente del principio activo (I) para su efecto farmacéutico y que, en segundo lugar, libera el principio activo (I) de modo que se observen las propiedades biofarmacéuticas problemáticas del principio activo (I) con respecto a la solubilidad, el efecto del alimento y la absorción. Para ello, el principio activo (I) se libera de la forma de dosificación farmacéutica tanto rápidamente como de forma controlada (modificada, retardada), permitiendo así, tras la administración una vez al día, picos de nivel en plasma reducidos en comparación con las formulaciones de comprimidos de liberación rápida de acuerdo con el documento EP 1 689 370 B1, una dependencia del alimento muy poco pronunciado de los parámetros farmacocinéticos tales como de forma particular valores máximos de nivel en plasma (C_{max}) y biodisponibilidad (AUC) en comparación con sistemas de dos cámaras osmóticas sin una porción de liberación rápida de acuerdo con el documento EP 1 830 855 B1 y además una biodisponibilidad relativamente alta preferiblemente de al menos el 80 % tras la administración en ayunas en comparación con una formulación de comprimido de liberación rápida de acuerdo con el documento EP 1 689 370 B1.

20 El principio activo (I) está presente en la modificación cristalina en la que se obtiene el principio activo (I) mediante la preparación de acuerdo con la ruta descrita en el documento WO 01/47919 en el ejemplo 44 y que se designa en lo sucesivo como modificación I.

25 En las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención, el principio activo (I) está presente en forma cristalina. En una realización particularmente preferida de la presente invención, el principio activo (I) se usa en una forma micronizada de modificación cristalina I. Aquí, el principio activo (I) presenta preferiblemente un tamaño de partícula medio X_{50} inferior a 10 μm , en particular inferior a 8 μm , y un valor X_{90} inferior a 20 μm , en particular inferior a 15 μm .

Las formas de dosificación farmacéuticas administrables por vía oral sólidas de acuerdo con la invención que comprenden 5-cloro-*N*-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (I) se caracterizan porque comprenden una combinación de liberación rápida y controlada, en la que

30 • la dosis de principio activo de liberación controlada se incorpora en un sistema de liberación osmótico, preferiblemente un sistema de dos cámaras osmótico,

y

• el sistema de liberación osmótico se combina con un sistema que libera el principio activo (I) rápidamente, preferiblemente un recubrimiento de película que comprende principio activo o un revestimiento que comprende principio activo formado por polvo o gránulos (comprimido de núcleo/revestimiento).

35 Las formas de dosificación farmacéuticas administrables por vía oral sólidas de acuerdo con la invención que comprenden 5-cloro-*N*-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (I) se caracterizan porque comprenden una combinación de liberación rápida y controlada, en la que

de la forma de dosificación farmacéutica

40 del 10 al 45 % del principio activo (I) de la cantidad total declarada de principio activo se libera después de 1 hora, del 40 al 70 % del principio activo (I) se libera después de 4 horas y al menos el 80 % del principio activo (I) se libera después de 10 horas de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando el equipo 2 (pala).

Las formas de dosificación farmacéuticas administrables por vía oral sólidas de acuerdo con la invención que comprenden 5-cloro-*N*-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (I) se caracterizan porque comprenden una combinación de liberación rápida y controlada, en la que

45 • la dosis de principio activo de liberación controlada se incorpora en un sistema de liberación osmótico, preferiblemente un sistema de dos cámaras osmótico, y contiene del 55 al 90 % de la cantidad de principio activo total declarada,

50 • el sistema de liberación osmótico está combinado con un sistema que libera el principio activo (I) rápidamente, preferiblemente un recubrimiento de película que comprende principio activo o un revestimiento en polvo o gránulos que comprende principio activo (comprimido de núcleo/revestimiento) y contiene del 10 al 45 % de la cantidad de principio activo total declarada,

y en las que de la forma de dosificación farmacéutica

del 10 al 45 % del principio activo (I) de la cantidad total declarada de principio activo se libera después de 1 hora,

del 40 al 70 % del principio activo (I) se libera después de 4 horas y al menos el 80 % del principio activo (I) se libera después de 10 horas de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando el equipo 2 (pala).

5 En las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención, la dosis total del principio activo (I) es de 2,5 mg a 30 mg, preferiblemente de 5 mg a 25 mg, de forma particularmente preferible de 5 mg, 6 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg o de 24 mg.

La cantidad total de principio activo se divide en una porción de liberación rápida de la dosis de principio activo y una porción de liberación controlada de la dosis de principio activo. La porción de liberación rápida de la dosis de principio activo es del 10 al 45 % del principio activo (I). La porción de liberación controlada de la dosis de principio activo es del 55 al 90 % del principio activo (I).

10 Las formas de dosificación adecuadas que permiten que el principio activo (I) se libere en una combinación de liberación rápida y controlada se basan por lo tanto en un sistema de liberación osmótico en combinación con una envoltura que comprende el principio activo de liberación rápida, bien en la forma de un recubrimiento de película que comprende el principio activo o en la forma de un revestimiento en polvo o gránulos (comprimido núcleo/revestimiento) de liberación rápida del principio activo (I):

15 **1. Liberación controlada usando un sistema de liberación osmótico**

Para realizar un sistema de liberación osmótico los comprimidos se rodean preferiblemente con una membrana semipermeable que presenta al menos una apertura, preferiblemente una apertura. La membrana permeable al agua es impermeable para los componentes del núcleo, pero permite la entrada de agua por ósmosis desde el exterior al sistema. Mediante la presión osmótica resultante el agua que ha penetrado libera luego el principio activo (I) en forma disuelta o suspendida desde la(s) apertura(s) a la membrana. La liberación de principio activo total y la velocidad de liberación se pueden controlar mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número y tamaño de la(s) apertura(s). Los aspectos de la formulación, formas de administración e información sobre los procedimientos de preparación se describen, por ejemplo, en las siguientes publicaciones:

- 25
- Santus, G., Baker, R.W., "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", *Journal of Controlled Release* 35 (1995), 1-21
 - Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S., "Osmotically controlled oral drug delivery", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26 (2000), 695-708
 - Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S., "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", *Journal of Controlled Release* 79 (2002), 7-27
 - Verma, R. K., Arora, S., Garg, S., "Osmotic Pumps in drug delivery", *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 21 (2004), 477-520
 - Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., Gurny, R., "Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73 (2009), 311-323
- 30
- Documentos US 4.327.725, US 4.765.989.

Son particularmente adecuados para el principio activo (I) sistemas de dos cámaras (sistemas de empuje-tiro). En el sistema de dos cámaras osmótico el principio activo (I) está presente en forma cristalina, preferiblemente micronizada. Una ventaja de este sistema de dos cámaras osmótico en relación con el principio activo (I) es la velocidad de liberación uniforme que se puede establecer durante un periodo de tiempo relativamente prolongado.

40 En el sistema de dos cámaras osmótico, el núcleo comprende dos capas: una capa de principio activo y una capa osmótica. Tal sistema de dos cámaras osmótico se describe de forma detalla, por ejemplo, en el documento DE 34 17 113 C2.

La capa de principio activo del sistema de dos cámaras osmótico, que comprende del 55 al 90 % de la cantidad total del principio activo, está compuesta preferiblemente por

- 45
- del 2 al 25 % del principio activo (I)
- y
- del 60 al 95 % de uno o varios polímeros osmóticamente activos, preferiblemente poli(óxido de etileno) de viscosidad media (de 40 a 100 mPa*s; solución acuosa al 5 % de concentración, 25 °C).

La capa osmótica del sistema de dos cámaras osmótico está compuesta preferiblemente por

- 50
- del 40 al 90 % de uno o varios polímeros osmóticamente activos, preferiblemente de poli(óxido de etileno)

(de 5000 a 8000 mPa*s; solución acuosa al 1 % de concentración, 25 °C)

y

- del 10 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo.

5 La diferencia hasta el 100 % en las capas individuales del sistema de dos cámaras osmótico (capa de principio activo y capa osmótica) son independientes una de otra, en cada caso formadas por uno o más componentes adicionales en la forma de coadyuvantes farmacéuticamente habituales. Los porcentajes se basan en cada caso en el material total de la capa del núcleo en cuestión.

La capa de principio activo del sistema de dos cámaras osmótico que comprende del 55 al 90 % de la cantidad total del principio activo está compuesta de forma particularmente preferible por del 5 al 15 % de principio activo (I).

10 La capa de principio activo del sistema de dos cámaras osmótico está compuesta de forma particularmente preferible por del 75 al 90 % de uno o varios polímeros osmóticamente activos, preferiblemente poli(óxido de etileno) de viscosidad media (de 40 a 100 mPa*s; solución acuosa al 5 % de concentración, 25 °C).

15 Otro objeto de la presente invención son, además, formas de dosificación farmacéutica administrables por vía oral sólidas, caracterizadas porque comprenden una combinación de liberación rápida y liberación controlada, en las que del 55 al 90 % del sistema de dos cámaras osmótico que comprende el principio activo (I) consiste en

A) una capa de principio activo con la composición

- del 2 al 25 % de principio activo (I),
- del 60 al 95 % de uno o varios polímeros osmóticamente activos

B) una capa osmótica con la composición

- 20
- del 40 al 90 % de uno o varios polímeros osmóticamente activos,
 - del 10 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo

y

C) una envoltura constituida por un material que es permeable al agua pero impermeable para los componentes del núcleo, presentando dicho material al menos una abertura en la parte del principio activo.

25 Se usan como aditivos osmóticamente activos en el núcleo del sistema de dos cámaras osmótico, por ejemplo, todas las sustancias solubles en agua cuyo uso farmacéutico sea aceptable, tales como los coadyuvantes solubles en agua citados en la farmacopea o en "Hager" y "Remington Pharmaceutical Science". Se puede hacer uso de forma particular de sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o sustancias orgánicas no iónicas que presentan una solubilidad alta en agua, tales como carbohidratos, en particular azúcares, alcoholes de azúcar o aminoácidos. De acuerdo con la invención, se da preferencia particular al uso de cloruro de sodio.

30

Polímeros hinchables hidrófilos que están presentes de forma opcional adicionalmente en el núcleo son, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácidos poliacrílicos y sus sales.

35 Coadyuvantes farmacéuticamente habituales que están presentes de forma opcional adicionalmente en el núcleo son, por ejemplo, sustancias tampón tales como bicarbonato sódico, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio, reguladores del flujo tales como sílice finamente dividida y un pigmento de color tal como óxido de hierro en una de las dos capas de diferenciación de color entre la capa de principio activo y la capa osmótica.

40 La membrana semipermeable del sistema de liberación de fármaco osmótico comprende un material que es permeable en agua pero impermeable para los componentes del núcleo. Tales materiales de membrana son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en el documento EP 1 024 793 B1, páginas 3-4, la descripción de estos se incluye en este documento a modo de referencia. De acuerdo con la invención se da preferencia al uso, como material de membrana, de acetato de celulosa o mezclas de acetato de celulosa y polietilenglicol. La membrana semipermeable comprende preferiblemente del 5 al 20 % de formadores de poros referido al peso seco de la membrana semipermeable. La proporción de la membrana semipermeable (peso seco) en la forma de dosificación osmótica de acuerdo con la invención es normalmente del 2 al 15 %.

45

50 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del sistema de dos cámaras osmótico de acuerdo con la invención que comprende mezclar y preferiblemente granular los componentes de la capa de principio activo y mezclar y granular preferiblemente los componentes de la capa osmótica, prefiriéndose la

granulación en seco por compactación con rodillos para la preparación de las dos capas, y los dos tipos de gránulos se prensan luego en una prensa de comprimidos bicapa para dar un comprimido bicapa. El núcleo resultante se recubre luego con una membrana semipermeable y se provee la envoltura de una o más aperturas en el lado del principio activo.

- 5 Para asegurar la liberación inicial del principio activo, el sistema de liberación osmótico tiene que ser recubierto con un recubrimiento de película que comprende el principio activo o un revestimiento que comprende el principio activo formado por polvo o gránulos. De forma específica en el caso de los sistemas de liberación de principio activo osmóticos basados en acetato de celulosa, cuando se aplica una capa adicional, tiene que encontrarse el mejor compromiso entre la distribución de principio activo homogénea en el recubrimiento resultante (recubrimiento de 10 película o revestimiento formado por polvo o gránulos), su espesor y duración de procedimiento o estabilidad, independientemente de si el recubrimiento es un recubrimiento de película que comprende el principio activo o un revestimiento que comprende el principio activo formado por polvo o gránulos.

2. Envoltura de principio activo de liberación rápida

2.1 Principio activo en el recubrimiento de película

- 15 Como polímeros de formación de película usados para la aplicación del recubrimiento de película que comprenden el compuesto pueden usarse derivados de celulosa, polímeros sintéticos y mezclas de los mismos. Los derivados de celulosa que se pueden citar son metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa-sódica, hidroxietilcelulosa y mezclas de los mismos. Como polímeros sintéticos se pueden citar polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol 20 vinílico) parcialmente hidrolizado, copolímeros de poli(alcohol vinílico)/polietilenglicol (PEG) y mezclas de los mismos. En este caso formadores de película preferidos son poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, copolímeros de poli(alcohol vinílico)/polietilenglicol y mezclas de los mismos.

- El recubrimiento de película puede comprender adicionalmente coadyuvantes tales como agentes humectantes (por ejemplo sales de sodio de sulfatos de alcohol graso tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinatos tales como 25 dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres grasos parciales de alcohol polihídrico tales como monoestearato de glicerol o ésteres grasos parciales de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán), pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, talco), pigmentos de color (por ejemplo óxido de hierro rojo, amarillo o negro o mezclas de los mismos), agentes de liberación (por ejemplo, caolín, talco, sílice finamente dividida, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol), y/o plastificantes (por ejemplo polietilenglicol, polipropilenglicol, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de trietilo).

- 30 Se puede hacer uso también de preparaciones comerciales disponibles, "barnices de acabado", que ya comprenden coadyuvantes farmacéuticos adicionales y que pueden dispersarse de forma sencilla en agua. Ejemplos que se pueden citar son:

- barnices de acabado Kollicoat IR (BASF; basados en PVA-co-PEG), que consisten en Kollicoat IR, Kollidon VA64, caolín, laurilsulfato de sodio y de forma opcional otros pigmentos de color y
- 35 • barnices Opadry II (Colorcon; basado en PVA), que consisten en PVA (parcialmente hidrolizado), talco, polietilenglicol, dióxido de titanio y de forma opcional óxidos de hierro y lecitina.

- En el recubrimiento de película que comprende el principio activo, la proporción del principio activo (I) es preferiblemente del 5 al 30 %, de forma particularmente preferible del 10 al 25 %, y la proporción de agente humectante es preferiblemente del 0,1 al 2 %, de forma particularmente preferible del 0,25 al 1 %, referido al peso 40 seco del recubrimiento de película. La proporción del recubrimiento de película en la forma de dosificación de acuerdo con la invención se encuentra preferiblemente en el intervalo del 5 al 15 %.

2.2. Envoltura de polvo o gránulo como recubrimiento de revestimiento (comprimido de núcleo/revestimiento)

- Debido a las propiedades de superficie desfavorables del sistema de liberación osmótico recubierto con membrana, 45 las dimensiones del recubrimiento del revestimiento (= revestimiento formado por polvo o gránulos) tienen que ser suficientes para asegurar una estabilidad satisfactoria del revestimiento. El revestimiento formado por polvo o gránulos que libera rápidamente el principio activo (I) comprende los coadyuvantes habituales conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo, agentes humectantes en la forma de tensioactivos (por ejemplo laurilsulfato de sodio, polisorbatos), aglutinantes (por ejemplo azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, derivados de celulosa, 50 alginatos, pectinas, polietilenglicoles o polivinilpirrolidona), cargas en la forma de derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), almidones (nativo o modificado, por ejemplo almidón de patata), azúcares (por ejemplo lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol) y también cargas inorgánicas (por ejemplo fosfato de calcio, óxido de magnesio), disgregantes en la forma de derivados de almidón (por ejemplo, carboximetilalmidón sódico reticulado, glicolato de almidón sódico), derivados de celulosa (por ejemplo carboximetilcelulosa reticulada) o polivinilpirrolidona reticulada, y agentes de deslizamiento (en el presente documento como un término general para lubricantes/agentes de deslizamiento/mejoradores del flujo), por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, 55 ácido esteárico, talco y sílice finamente dividida.

La envoltura del revestimiento de acuerdo con la invención se prepara mediante procedimientos conocidos por el especialista en la técnica, preferiblemente como se describe en el documento EP 1 689 370 B1 mediante granulación en lecho fluidizado. Los gránulos que liberan rápidamente el principio activo (I) se usan luego como gránulos de envoltura y, con el sistema de dos cámaras osmótico como núcleo, se presan en una prensa de comprimidos de núcleo/revestimiento dando un comprimido de núcleo/revestimiento.

En el recubrimiento de revestimiento la proporción del principio activo (I) es preferiblemente del 0,5 al 10 %, de forma particularmente preferible del 1 al 5 %, referido al peso del revestimiento formado por polvo o gránulos. Puede añadirse opcionalmente hasta el 1 % de un agente humectante y la proporción del revestimiento formado de polvo o gránulos de la masa total de la forma de dosificación de acuerdo con la invención es preferiblemente al menos el 50 %.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos para vía oral que se administran una vez al día y que comprenden una forma de dosificación de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral sólida de acuerdo con la invención que presenta liberación rápida y controlada combinadas, caracterizado porque los componentes de la capa de principio activo se mezclan y se granulan preferiblemente, los componentes de la capa osmótica se mezclan y se granulan preferiblemente, y los dos gránulos se presan luego en una prensa de comprimidos bicapa dando un comprimido bicapa y el núcleo resultante se recubre luego con una membrana semipermeable y la envoltura se provee sobre el lado del principio activo de una o varias aperturas y el núcleo recubierto con membrana resultante se rodea luego con una capa de principio activo de liberación rápida bien mediante aplicación de un recubrimiento de película que comprende el principio activo (I) o mediante prensado de los gránulos que comprenden principio activo preparados mediante granulación en lecho fluidizado sobre el núcleo.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que comprenden una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral sólida de acuerdo con la invención que comprende el principio activo (I) y liberación del principio activo (I) de una forma rápida y controlada combinada (modificada, retardada).

Otro objeto de la presente invención es el uso de una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral sólida que comprende el principio activo (I) y presenta liberación rápida combinada y controlada para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de trastornos, de forma particular trastornos tromboembólicos arteriales y/o venosos.

Otro objeto de la presente invención es el uso de una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral sólida de acuerdo con la invención de liberación rápida y controlada combinadas que comprende el principio activo (I) para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de trastornos, de forma particular trastornos tromboembólicos arteriales y/o venosos, tales como infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades de oclusión arterial periférica, embolismos pulmonares o trombosis venosa profunda.

Otro objeto de la presente invención es el uso de una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral sólida de acuerdo con la invención que comprende el principio activo (I) y presenta liberación rápida y controlada combinadas para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de trastornos, de forma particular trastornos tromboembólicos arteriales y/o venosos, tales como infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades de oclusión arterial periférica, embolismos pulmonares o trombosis venosa profunda.

Otro objeto de la presente invención es el uso de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I) para la preparación de una forma de dosificación farmacéuticamente administrable por vía oral de acuerdo con la invención de liberación rápida y controlada combinadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de trastornos tromboembólicos arteriales y/o venosos mediante administración de una dosificación farmacéuticamente administrable por vía oral sólida de acuerdo con la invención que comprende el principio activo (I) y presenta liberación rápida y controlada combinada.

A continuación la invención se ilustra con mayor detalle mediante realizaciones preferidas; sin embargo la invención no se limita a las realizaciones. A menos que se indique de otra forma, todas las cantidades dadas a continuación son en porcentaje en peso.

Parte experimental:

A menos que se indique de otra forma los estudios de liberación in vitro descritos anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usado el equipo 2 (pala). La velocidad rotacional del agitador es 75 rpm (revoluciones por minuto) en 900 ml de un tampón de fosfato/citrato de pH 6,8 preparado a partir de 1,25 ml de

ácido ortofosfórico, 4,75 g de ácido cítrico monohidratado y 27,47 g de hidrogenofosfato de disodio hidratado en 10 l de agua. Para fijar las condiciones sumidero se añade laurilsulfato de sodio a la solución. La cantidad añadida depende de la dosificación; preferiblemente, la cantidad añadida es del 0,05 al 0,5 % de laurilsulfato de sodio, en particular preferiblemente del 0,2 al 0,4 % de laurilsulfato de sodio. Preferiblemente, se añade el 0,2 % de laurilsulfato de sodio a una dosis de principio activo de 5 a 10 mg de rivaroxabán, se añade el 0,3 % de laurilsulfato de sodio a una dosis de 11 a 15 mg de rivaroxabán y se añade el 0,4 % de laurilsulfato de sodio a una dosis de 16 a 24 mg de rivaroxabán. El especialista en la técnica está al tanto de que se requiere una cantidad mínima de laurilsulfato de sodio en función de la dosis del principio activo para conseguir condiciones sumidero. Sin embargo los perfiles de liberación no cambian significativamente si la cantidad de laurilsulfato de sodio se ve aumentada por encima de esta cantidad mínima. La liberación de los comprimidos tiene lugar desde un sumidero de acuerdo con la Farmacopea japonesa.

Formulación de ejemplo 1 (contenido declarado = 12 mg/comprimido)

Núcleo

Capa de principio activo:

principio activo (I), micronizado	8,4 mg
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,7 mg
óxido de polietileno *	94,8 mg
silíce finamente dividida (Aerosil 200)	0,9 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	<hr/>
	110,1 mg

Capa osmótica:

hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,69 mg
cloruro de sodio	21,51 mg
óxido de polietileno **	47,60 mg
óxido de hierro rojo	0,72 mg
estearato de magnesio	0,18 mg
	<hr/>
	73,70 mg

Recubrimiento de membrana

acetato de celulosa	17,16 mg
polietilenglicol 3350	2,28 mg
	<hr/>
	19,44 mg

Recubrimiento de película

principio activo (I), micronizado	4,0 mg
laurilsulfato de sodio	0,1 mg
Opadry II 85G35294 rosa ***	15,9 mg
	<hr/>
	20,0 mg

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N° 1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N° 2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

*** poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), talco, óxido de polietileno 3350, lecitina, dióxido de titanio, óxido de hierro

Preparación:

Los componentes de la capa de principio activo se mezclan y se someten a granulación en seco (granulación en rodillos). Los componentes de la capa osmótica se mezclan y someten igualmente a granulación en seco (granulación en rodillos). En una prensa de formación de comprimidos bicapa se prensan los dos tipos de gránulos para dar un comprimido bicapa (diámetro de 8 mm). Se recubren los comprimidos con una solución de acetato de celulosa y polietilenglicol en acetona y se secan. Cada comprimido se provee luego sobre la parte del principio activo con una apertura que presenta un diámetro de 0,9 mm usando un taladro manual. Para el recubrimiento

subsiguiente de los comprimidos se prepara una suspensión mediante disolución inicial de laurilsulfato de sodio en agua, luego se suspende el principio activo (I) en esta solución y luego se dispersa el recubrimiento final Opadry en esta suspensión.

Liberación in vitro de la formulación de ejemplo 1

tiempo [min]	60	120	240	360	480	600
liberación [%]	33	43	64	85	100	102
(pala USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS al 0,3 %, sumidero JP)						

5

Formulación de ejemplo 2 (contenido declarado = 14 mg/comprimido)

Núcleo

Capa de principio activo:

principio activo (I), micronizado	8,4 mg
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,7 mg
óxido de polietileno *	94,8 mg
silíce finamente dividida (Aerosil 200)	0,9 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	<hr/>
	110,1 mg

Capa osmótica:

hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,69 mg
cloruro de sodio	21,51 mg
óxido de polietileno **	47,60 mg
óxido de hierro rojo	0,72 mg
estearato de magnesio	0,18 mg
	<hr/>
	73,70 mg

Recubrimiento de membrana

acetato de celulosa	22,5 mg
polietilenglicol 3350	2,25 mg
	<hr/>
	24,75 mg

Recubrimiento de revestimiento

principio activo (I), micronizado	6,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa, 5 cP	14,4 mg
laurilsulfato de sodio	0,9 mg
celulosa microcristalina	192,0 mg
lactosa monohidratada	177,4 mg
croscarmelosa sódica	14,4 mg
estearato de magnesio	2,9 mg
	<hr/>
	408,0 mg

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N° 1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N° 2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

Preparación:

Núcleo: Los componentes de la capa de principio activo se mezclan y se someten a granulación en seco (granulación en rodillos). Los componentes de la capa osmótica se mezclan y someten igualmente a granulación en seco (granulación en rodillos). En una prensa de formación de comprimidos bicapa se prensan los dos tipos de gránulos para dar un comprimido bicapa (diámetro de 8 mm).

- 5 **Recubrimiento de membrana:** Se recubren los comprimidos con una solución de acetato de celulosa y polietilenglicol en acetona y se secan. Cada comprimido se provee luego sobre la parte del principio activo con una apertura que presenta un diámetro de 0,9 mm usando un taladro manual.

- 10 **Recubrimiento de revestimiento:** se disuelven en agua hidroxipropilmetilcelulosa, 5 cP y laurilsulfato de sodio. El principio activo (I) micronizado se suspende en esta solución. En una granulación en lecho fluidizado se pulveriza la suspensión preparada de esta forma como un líquido de granulación en la carga inicial de celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y croscarmelosa sódica. Después de secar y tamizar (tamaño de malla 0,8 mm) de los gránulos formados, se añade estearato de magnesio y se mezclan los componentes.

En una prensa de comprimidos núcleo/revestimiento los gránulos obtenidos de esta forma y los núcleos ya recubiertos con una membrana se prensan para dar comprimidos núcleo/revestimiento (diámetro 12 mm).

- 15 **Liberación in vitro de la formulación de ejemplo 2**

tiempo [min]	60	120	240	360	480	600
liberación [%]	44	47	61	75	88	98
(pala USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS al 0,3 %, sumidero JP)						

Formulación de ejemplo 3 (contenido declarado = 12 mg/comprimido)

Núcleo

Capa de principio activo:

principio activo (I), micronizado	10,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,7 mg
óxido de polietileno *	93,2 mg
silíce finamente dividida (Aerosil 200)	0,9 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	<hr/>
	110,1 mg

Capa osmótica:

hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,69 mg
cloruro de sodio	21,51 mg
óxido de polietileno **	47,60 mg
óxido de hierro rojo	0,72 mg
estearato de magnesio	0,18 mg
	<hr/>
	73,70 mg

Recubrimiento de membrana

acetato de celulosa	14,58 mg
polietilenglicol 3350	1,94 mg
	<hr/>
	16,52 mg

Recubrimiento de película

principio activo (I), micronizado	2,5 mg
laurilsulfato de sodio	0,1 mg
Opadry II 85G35294 rosa ***	17,4 mg
	<hr/>
	20,0 mg

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N° 1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N° 2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

*** poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), talco, óxido de polietileno 3350, lecitina, dióxido de titanio, óxido de hierro

La preparación se llevó a cabo de forma análoga a la formulación de ejemplo 1.

Liberación in vitro de la formulación de ejemplo 3

tiempo [min]	60	120	240	360	480	600
liberación [%]	19	32	59	85	96	96
(pala USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS al 0,3 %, sumidero JP)						

Formulación de ejemplo 4 (contenido declarado = 12 mg/comprimido)

Núcleo

Capa de principio activo:

principio activo (I), micronizado	10,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,7 mg
óxido de polietileno *	93,2 mg
silíce finamente dividida (Aerosil 200)	0,9 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	<hr/>
	110,1 mg

Capa osmótica:

hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,69 mg
cloruro de sodio	21,51 mg
óxido de polietileno **	47,60 mg
óxido de hierro rojo	0,72 mg
estearato de magnesio	0,18 mg
	<hr/>
	73,70 mg

Recubrimiento de membrana

acetato de celulosa	17,16 mg
polietilenglicol 3350	2,28 mg
	<hr/>
	19,44 mg

Recubrimiento de película

principio activo (I), micronizado	2,5 mg
laurilsulfato de sodio	0,1 mg
Opadry II 85G35294 rosa ***	17,4 mg
	<hr/>
	20,0 mg

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N° 1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N° 2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

*** poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), talco, óxido de polietileno 3350, lecitina, dióxido de titanio, óxido de hierro

5

La preparación se llevó a cabo de forma análoga a la formulación de ejemplo 1.

Liberación in vitro del ejemplo de formulación 4

tiempo [min]	60	120	240	360	480	600
liberación [%]	19	27	50	72	91	96
(pala USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS al 0,3 %, sumidero JP)						

Formulación de ejemplo 5 (contenido declarado = 12 mg/comprimido)**Núcleo**

Capa de principio activo:

principio activo (I), micronizado	10,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,7 mg
óxido de polietileno *	93,2 mg
silíce finamente dividida (Aerosil 200)	0,9 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	110,1 mg

Capa osmótica:

hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,69 mg
cloruro de sodio	21,51 mg
óxido de polietileno **	47,60 mg
óxido de hierro rojo	0,72 mg
estearato de magnesio	0,18 mg
	73,70 mg

Recubrimiento de membrana

acetato de celulosa	19,73 mg
polietilenglicol 3350	2,62 mg
	22,35 mg

Recubrimiento de película

principio activo (I), micronizado	2,5 mg
laurilsulfato de sodio	0,1 mg
Opadry II 85G35294 rosa ***	17,4 mg
	20,0 mg

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N° 1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N° 2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

*** poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), talco, óxido de polietileno 3350, lecitina, dióxido de titanio, óxido de hierro

La preparación se llevó a cabo de forma análoga a la formulación ejemplo 1.

Liberación in vitro del ejemplo de formulación 5

tiempo [min]	60	120	240	360	480	600
liberación [%]	18	23	42	61	80	93
(pala USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS al 0,3 %, sumidero JP)						

5

Resultados in vivo: estudios farmacocinéticos en seres humanos

Formulación de ejemplo 1 de acuerdo con la invención se ensayó en un estudio farmacocinético en voluntarios sanos (n = 11) en comparación con una formulación de comprimido de liberación rápida del principio activo (I) (la formulación se describe como ejemplo 5.1/tabla B en el documento EP 1 689 370 B1), administrándose la formulación de ejemplo 1 bien a un estómago vacío o bien tras un desayuno americano para comprobar el efecto del alimento en la biodisponibilidad (AUC) y los picos de nivel en plasma (valores de c_{max}). Las relaciones $AUC_{normalizada}$ y

10

C_{max} normalizada (relación de formulación de ejemplo 1 (CR = liberación controlada) a formulación de comprimidos de liberación rápida (IR = liberación inmediata)) en cada caso en un estómago vacío (en ayunas) y tras un desayuno americano (alimentado) y por tanto la relación de estos valores se establecen como parámetros farmacocinéticos relevantes en la tabla 1.

5 **Tabla 1:** Formulación de ejemplo 1 en comparación con un comprimido de liberación rápida de 10 mg

Tasa AUC normalizada	
CR en ayunas/IR en ayunas	0,870
CR alimentado/IR en ayunas	1,015
CR alimentado/CR en ayunas	1,17
Tasa Cmax normalizada	
CR en ayunas/IR en ayunas	0,582
CR alimentado/IR en ayunas	0,879
CR alimentado/CR en ayunas	1,51

CR = liberación controlada = formulación ejemplo 1; IR = comprimido de liberación inmediata

A título comparativo se listan en una tabla los resultados de estudios farmacocinéticos llevados a cabo de forma análoga con las formulaciones comparativas A a C. Estos sistemas de dos cámaras osmóticas sin proporción alguna de liberación rápida de principio activo presentan la siguiente composición (establecida en mg/comprimido):

Formulación comparativa	A	B	C
Contenido declarado (mg/comprimido)	10	20	12
Núcleo			
Capa de principio activo			
principio activo (I), micronizado	11,0	22,0	12,5
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cP)	9,1	8,5	5,7
óxido de polietileno *	138,1	127,7	90,7
silíce finamente dividida (Aerosil 200, Degussa)	1,3	1,3	0,9
estearato de magnesio	0,6	0,6	0,3
	160,1	160,1	110,1
Capa osmótica			
hidroxipropilmetilcelulosa (5 cP)	4,1	4,1	3,69
cloruro de sodio	23,9	23,9	21,51
óxido de polietileno **	52,9	52,9	47,6
óxido de hierro rojo	0,8	0,8	0,72
estearato de magnesio	0,2	0,2	0,18
	81,9	81,9	73,7
Membrana osmótica			
acetato de celulosa	18,0	18,0	14,3
polietilenglicol 400	3,0	3,0	---
polietilenglicol 3350	---	---	1,9
	21,0	21,0	16,2
Recubrimiento de color no funcional			
	6,0	6,0	---

* viscosidad de la solución acuosa al 5 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVT, huso N °1, velocidad de giro: 50 rpm): 40-100 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF WSR N-80; Dow)

** viscosidad de la solución acuosa al 1 % de concentración (25 °C, viscosímetro Brookfield modelo RVF, huso N °2, velocidad de giro: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (por ejemplo POLYOX™ resina soluble en agua NF coagulante WSR; Dow)

Los comprimidos A a C se prepararon de forma análoga al ejemplo de formulación 3.2 del documento EP 1 830 855 B1. Para formulaciones comparativas A y B el formato de comprimidos seleccionado fue de 8,7 mm; la formulación

ES 2 574 627 T3

comparativa C se prensó en comprimidos de 8 mm.

Tasas de liberación in vitro [%] de formulaciones comparativas A a C:

Tiempo [min]	60	120	240	360	480
Formulación A	4	20	56	86	101
Formulación B	4	21	58	89	102
Formulación C	1	16	52	87	99
(pala USPT, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 + NaLS, sumidero JP)					

- 5 La tabla 2 enumera los parámetros farmacocinéticos relevantes de las tasas $AUC_{normalizada}$ y $C_{max\ normalizada}$ en cada caso de administración en un estómago vacío (alimentado) y tras un desayuno americano (alimentado) (tasa de formulaciones comparativas A, B y C (CR) respecto a la formulación de comprimido de liberación rápida (IR) y también la relación de estos valores).

Tabla 2: Formulaciones comparativas A a C en comparación con comprimidos de liberación rápida de 10 mg

	A	B	C
Tasa AUC normalizada			
CR en ayunas/IR en ayunas	0,730	0,669	0,615
CR alimentado/IR en ayunas	0,961	0,944	0,989
CR alimentado/CR en ayunas	1,32	1,41	1,61
Tasa Cmax normalizada			
CR en ayunas/IR en ayunas	0,265	0,354	0,220
CR alimentado/IR en ayunas	0,646	0,736	0,702
CR alimentado/CR en ayunas	2,41	2,08	3,19
CR = liberación controlada = formulaciones comparativas A a C; IR = comprimido de liberación inmediata			

- 10 Esto demuestra la superioridad de la formulación de ejemplo 1 en comparación con las formulaciones A a C. Mientras que las formulaciones comparativas A a C presentan factores $C_{max\ normalizada}$ alimentado/en ayunas (es decir, administración tras un desayuno americano en comparación con la administración en un estómago vacío) de 2,08 a 3,19, para la formulación de ejemplo 1 este valor es solo de 1,51 – por tanto, el efecto del alimento de los valores de $C_{max\ normalizada}$ es notablemente menos pronunciado.
- 15 El efecto del alimento en la biodisponibilidad relativa para la formulación ejemplo 1 es igualmente menos pronunciado (factor 1,17 en comparación con 1,32 a 1,61 para formulaciones comparativas A a C). Fue adicionalmente posible aumentar la biodisponibilidad relativa tras administración a un estómago vacío de la formulación ejemplo 1 hasta el 87 % en comparación a 61,5 a 73 % para formulaciones comparativas A a C.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que comprende 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (I), caracterizada porque consiste en una combinación de liberación rápida y controlada, en la que
- 5 la dosis de principio activo de liberación controlada se incorpora en un sistema de dos cámaras osmótico,
y
el sistema de liberación osmótico se combina con un recubrimiento de película que comprende el principio activo de liberación rápida del principio activo (I) o un revestimiento que comprende el principio activo formada por polvo o gránulos (comprimido de núcleo/revestimiento).
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se incorporan en el sistema de dos cámaras osmótico del 55 al 90 % de principio activo (I) como porción de liberación controlada de la dosis de principio activo y se incorpora en el recubrimiento de película de liberación rápida del 10 al 45 % del principio activo (I) como porción de liberación rápida de la dosis de principio activo o un principio activo que comprende un revestimiento formado por polvo o gránulos (comprimido de
15 núcleo/revestimiento).
3. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque del 55 al 90 % del sistema de dos cámaras osmótico que comprende el principio activo (I) consiste en
- A) una capa de principio activo que presenta la composición
- 20 • del 2 al 25 % del principio activo (I),
• del 60 al 95 % de uno o varios de los polímeros osmóticamente activos
- B) una capa osmótica que presenta la composición
- del 40 al 90 % de uno o varios de los polímeros osmóticamente activos,
• del 10 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo
- 25 y
- C) una envoltura que consiste en un material que es permeable al agua pero impermeable para los componentes del núcleo, que presenta al menos una apertura en el lado del principio activo.
4. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el recubrimiento de película que comprende principio activo que comprende del 10 al 45 %
30 de principio activo (I) está compuesto por del 5 al 30 % de principio activo (I) y del 0,1 al 2 % de agente humectante, referido al peso seco del recubrimiento de película.
5. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el revestimiento formado de polvo o gránulos (comprimido de núcleo/revestimiento) y que comprende del 10 al 45 % de principio activo (I) está compuesto por del 0,5 al 10 % de principio activo (I), referido al peso del revestimiento formado por polvo o gránulos.
35
6. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la forma de dosificación farmacéutica libera del 10 al 45 % del principio activo (I) de la cantidad total declarada del principio activo después de 1 hora, del 40 al 70 % del principio activo (I) después de 4 horas y al menos el 80 % del principio activo (I) después de 10 horas de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando el equipo 2 (pala).
40
7. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el procedimiento de liberación USP se lleva a cabo usando el equipo 2 (pala) a 75 rpm en 900 ml de un tampón de fosfato/citrato de pH 6,8 con adición del 0,4 % de laurilsulfato de sodio como medio de liberación y usando un sumidero de acuerdo con la Farmacopea Japonesa.
- 45 8. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la dosis total del principio activo (I) es de 2,5 mg a 30 mg.
9. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el principio activo (I) está presente en forma cristalina.
10. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 9,

caracterizada porque el principio activo (I) está presente en forma micronizada.

- 5 11. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la capa de principio activo del sistema de dos cámaras osmótico comprende óxido de polietileno que presenta una viscosidad de 40 a 100 mPa*s (solución acuosa al 5 %, 25 °C) como polímero osmóticamente activo y la capa osmótica del sistema de dos cámaras osmótico comprende óxido de polietileno que presenta una viscosidad de 5000 a 8000 mPa*s (solución acuosa al 1 %, 25 °C) como polímero osmóticamente activo.
- 10 12. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la envoltura de membrana del sistema de dos cámaras osmótico consiste en acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol.
- 15 13. Procedimiento de preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque los componentes de la capa de principio activo se mezclan y preferiblemente se granulan, los componentes de la capa osmótica se mezclan y preferiblemente se granulan, y luego se prensan los dos granulados en una prensa de comprimidos bicapa para dar un comprimido bicapa y se recubre luego el núcleo resultante con una membrana semipermeable y se dota la envoltura del lado de principio activo con una o más aperturas y se rodea luego el núcleo recubierto con membrana resultante con una capa de principio activo de liberación rápida, bien por aplicación de un recubrimiento de película que comprende el principio activo (I) o mediante prensado sobre el núcleo de los gránulos que comprenden el principio activo preparado mediante granulación en lecho fluidizado.
- 20 14. Medicamento, que comprende una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
15. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos tromboembólicos.