

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063490- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:51:30 Dep. 2020 NUECREACION
Via: 11 PATENTE/II Dep. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PR. SINTACION Folios: 98**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: 51368 Leverkusen,
AlemaniaDomicilio: Leverkusen,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. Klaus BENKE
Malteserweg 16,
51465 Bergisch Gladbach,
Alemania2. Jan-Olav HENCK
Am Krickerhof 8,
47877 Willich,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/013337Fecha: 13 de diciembre de 2005Publicación Internacional No. WO 2006/072367 A1Fecha: 13 de julio de 2006

6

Título (54)**FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS ADMINISTRABLES POR
VÍA ORAL CON LIBERACIÓN MODIFICADA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5377A61K 9/20 A61K 9/28
A61P 7/02

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

24 de diciembre de 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 062 475.5

9

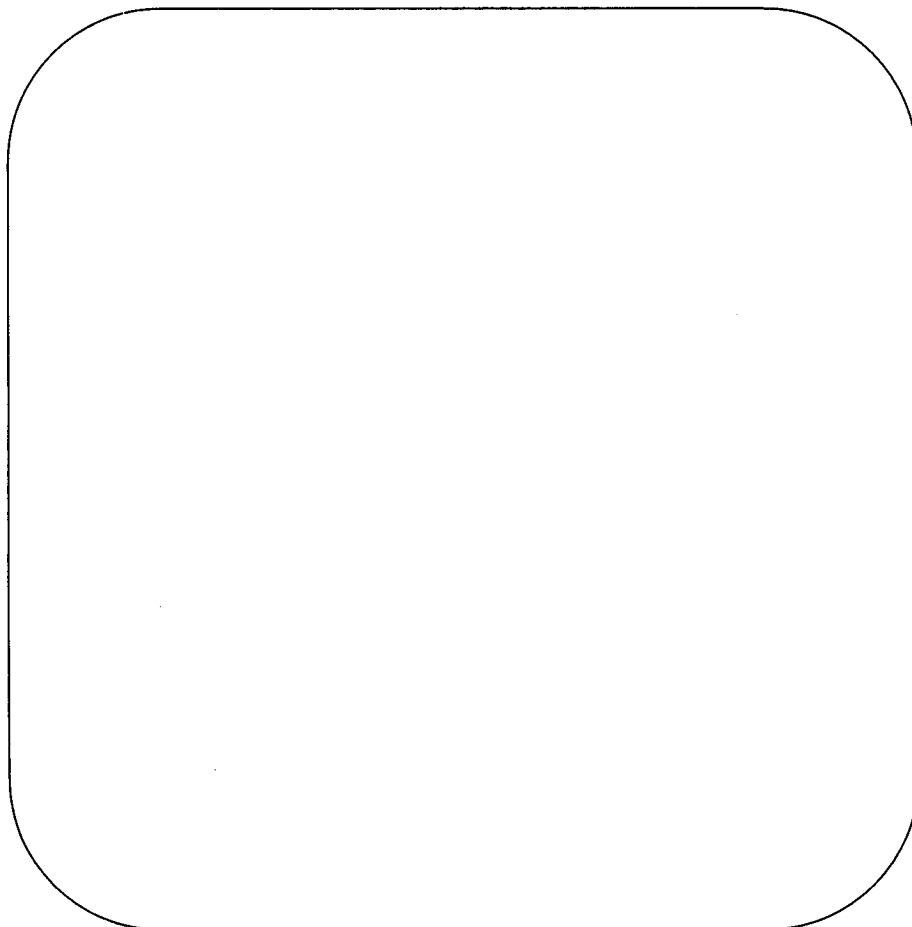
Comprobante de pago No.: 07-49,059**Fecha:** 20 de junio de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MGT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/072367 A1

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 33 en español

Reivindicaciones: Número (s) 44

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them. second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will not prevent the exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

rente a los siguientes asuntos: a) Obtención de vención, modelos de utilidad y diseños industriales; el marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de o, variedades vegetales y denominaciones de origen; su vación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación untaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las ones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso. administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

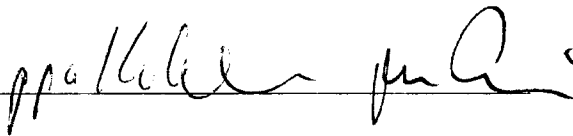
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

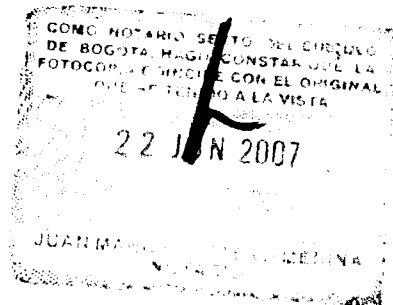
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature





7

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Leverkusen, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Leverkusen, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

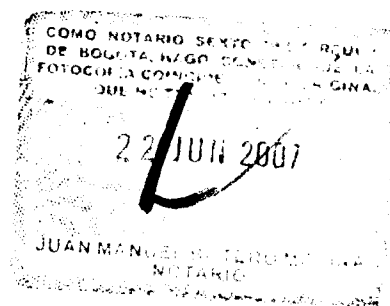
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section I 40001.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



URNr. 1085/2005

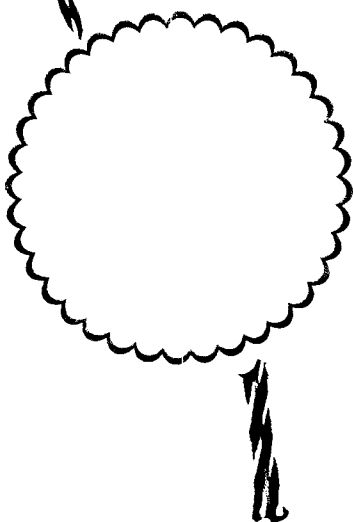
Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

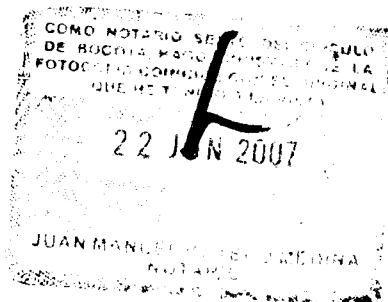
- bekannt -.

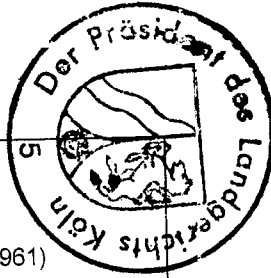
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Klaus Striewski**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Striewski} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

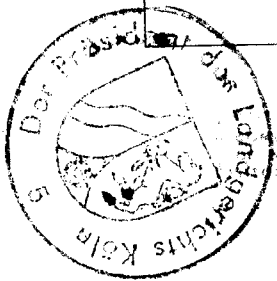
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



geb. 9/150
16

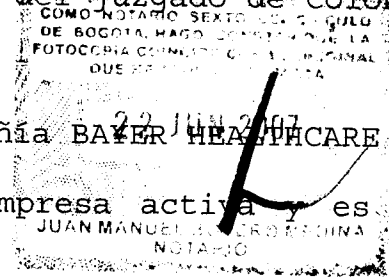
10.
10.
62.13.
Ent 33.
5.28
38.28

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.



Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado Noguera
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLÉS
Res. 541. Febrero de 1976

NO DE ASISTENCIA
SANTO DOMINGO, D. R. 1910

2003 JUL 25 P 12:13

WCB
JEFE DE CALIFICACIONES
SANTO DOMINGO, D. R.

RECEIVED
SANTO DOMINGO, D. R.

13 JUL 2003
Edwardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
LAS FIRMAS DE LOS

Edwardo Calado

T

H

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

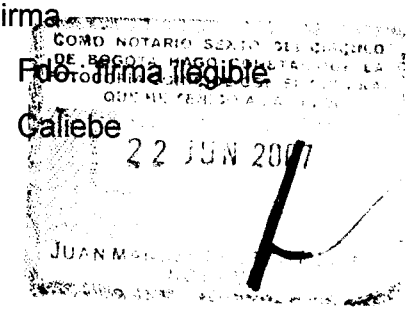
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el **notario Klaus Striewski**
- 3. Actuando en calidad de **notario**
- 4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

- 5. en Colonia
- 6. el 12.07.2005
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 8. bajo el No 2507/05
- 9. Sello
- 10. Firma
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983

Luz Arrascaeta de los Rios
Trad. Dip.
Resolución No. 1000 de 2004

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

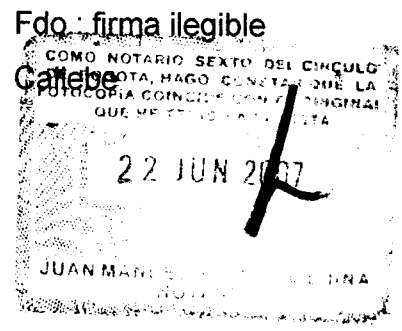
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el **notario Klaus Striewski**
- 3. Actuando en calidad de **notario**
- 4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

- 5. en Colonia
- 6. el 12.07.2005
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 8. bajo el No 2507/05 ✓
- 9. Sello
- 10. Firma
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983

LUZ ARRIAGA DE HENRICHES
Traducción Fiel y Completa
Luz Arriaga de Henriches
Resolución No. 8904 de 2004

137175

Los Angeles
JUL 25 1963
JUL 25 1963
JUL 25 1963

137175
JUL 25 1963
JUL 25 1963
JUL 25 1963

Lee
Amiga
Feria

1

2

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/072367 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/5377 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013337

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Dezember 2005 (13.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 062 475.5

24. Dezember 2004 (24.12.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach
(DE). HENCK, Jan-Olav [DE/DE]; Am Krickerhof 8,
47877 Willich (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SOLID, ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORMS CONTAINING RIVAROXABAN HAVING MODIFIED RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND RIVAROXABAN MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to solid, orally applicable pharmaceutical administration forms containing 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, having modified release, and to methods for the production thereof, to the use thereof as medicaments, to the use thereof for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases, and to the use thereof for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.



WO 2006/072367 A1

Solid, modified-release pharmaceutical dosage forms which can be administered orally

The present invention relates to solid, modified-release pharmaceutical dosage forms which can be administered orally and comprise 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide, and process for their production, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders, and their use for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders.

Modified-release dosage forms mean according to the invention preparations whose active ingredient release characteristics after intake are adjusted in relation to time, profile and/or site in the gastrointestinal tract in a way which cannot be achieved after administration of conventional formulations (e.g. oral solutions or solid dosage forms which release active ingredient rapidly, alternative terms are frequently also used, such as "slow release", "delayed"). Besides the term "modified release" or "controlled release". These are likewise encompassed by the scope of the present invention.

Various methods are known for producing modified-release pharmaceutical dosage forms, see, for example, B. Lippold in "Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment" edited by U. Gundert-Remy and H. Möller, Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., 1989, 39-57.

5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (I) is a low molecular weight inhibitor of coagulation factor Xa which can be administered orally and can be employed for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of various thromboembolic disorders (concerning this, see WO-A 01/47919, the disclosure of which is incorporated herein by reference). When active ingredient (I) is mentioned hereinafter, this encompasses all crystal modifications and the amorphous form of 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-

administration, specific pharmaceutical formulations with modified release of the active ingredient (I), taking account of its physicochemical and biological properties, are required.

- 5 DE 10355461 describes pharmaceutical dosage forms which comprise the active ingredient (I) in hydrophylized form. Preferred in this connection are fast-release tablets which have a Q value (30 minutes) of 75% in the USP release method with apparatus 2 (paddle).
- 10 It has now surprisingly been found that dosage forms which release the active ingredient (I) at a particular, defined modified rate make once a day administration possible with comparatively constant plasma concentrations.

The present invention relates to solid, modified-release pharmaceutical dosage forms which can be administered orally and comprise 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (I), characterized in that 80% of the active ingredient (I) (based on the stated total amount of the active ingredient) are released over a period of from at least 2 and at most 24 hours in the USP release method with apparatus 2 (paddle).

20

In a preferred embodiment of the present invention, 80% of the active ingredient (I) are released in a period of from 4 to 20 hours in the USP release method with apparatus 2 (paddle).

- 25 The active ingredient (I) may be present in the pharmaceutical dosage forms of the invention in crystalline form or in noncrystalline amorphous form or in mixtures of crystalline and amorphous active ingredient fractions.

If the dosage forms of the invention comprise the active ingredient (I) in crystalline form, in a preferred embodiment of the present invention the active ingredient (I) is employed in micronized form of crystal modification 1. In this case, the active ingredient (I) preferably has an average particle size X_{50} of less than 10 μm , in

30

particular of less than 8 μm , and an X_{90} value (90% fraction) of less than 20 μm , in particular of less than 15 μm .

5 In a further preferred embodiment of the present invention, when crystalline active ingredient (I) is used the micronized active ingredient (I) is present in hydrophylized form, thus increasing its rate of dissolution. The preparation of hydrophylized active ingredient (I) is described in detail in DE 10355461, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

10 The active ingredient (I) is, however, preferably present in the pharmaceutical dosage forms of the invention not in crystalline form but completely or predominantly in amorphous form. A great advantage of the amorphisation of the active ingredient is the increase in the solubility of active ingredient and thus the possibility of increasing the fraction of active ingredient (I) absorbed, in particular from lower sections of the
15 intestine.

Various pharmaceutically suitable production methods are conceivable for amorphisation of the active ingredient (I).

20 In this connection, the dissolving method in which an active ingredient and excipient(s) employed where appropriate are dissolved and then further processed is less suitable because the crystalline active ingredient (I) has only a limited solubility in pharmaceutically suitable organic solvents such as, for example, acetone or ethanol, and therefore disproportionately large amounts of solvent must be used.

25 The method preferred according to the invention for amorphisation of the active ingredient (I) is the melting method in which an active ingredient is melted together with one or more suitable excipients.

30 Particular preference is given in this connection to the melt extrusion method [Breitenbach, J., "Melt extrusion: from process to drug delivery technology", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002), 107-117;

Breitenbach, J., "Feste Lösungen durch Schmelzextrusion -- ein integriertes Herstellkonzept", Pharmazie in unserer Zeit 29 (2000), 46-49].

5 It can be ensured in this method, through choice of a suitable formulation and suitable production parameters, that the degradation of active ingredient does not exceed pharmaceutically acceptable limits. This is a difficult task with a melting point of about 230°C for the active ingredient (I) in crystal modification I, because significant rates of decomposition of the active ingredient and/or of the excipients are usually to be expected in this high temperature range.

10

The melt extrusion method for preparing the active ingredient (I) in amorphous form is carried out according to the invention in the presence of a polymer such as, for example, polyvinylpyrrolidones, polyethylene glycols (PEG), polymethacrylates, polymethylmethacrylates, polyethylene oxides (especially water-soluble
15 polyethylene oxide resins such as, for example, POLYOXTM Water Soluble Resins, Dow), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymers or of a cellulose ether such as, for example, hydroxypropylcellulose (HPC) or of a mixture of various polymers such as, for example, mixtures of two or more of the polymers mentioned. The preferred polymer
20 in this connection is hydroxypropylcellulose (HPC), polyvinylpyrrolidone (PVP) or a mixture of HPC and PVP. The polymer in this connection is particularly preferably hydroxypropylcellulose (HPC) or polyvinylpyrrolidone (PVP).

25 The proportion of polymer in the melt extrudate is preferably according to the invention at least 50% of the total mass of the melt extrudate.

The active ingredient (I) is preferably present according to the invention in the melt extrudate in a concentration of between 1 and 20% based on the total mass of the melt extrudate.

30

It has proved advantageous in the melt extrusion method for preparing the active ingredient (I) in amorphous form to add one or more pharmaceutically suitable substances to depress the melting point of the active ingredient (I) or as plasticizers

in order to reduce the degradation of active ingredient taking place during the extrusion process, and to facilitate processing.

These pharmaceutically suitable substances are preferably added according to the
5 invention in a concentration of from 2 to 40% based on the total mass of the melt extrudate.

Examples suitable for this purpose are urea, polymers such as polyvinylpyrrolidones, polyethylene glycols, polymethacrylates, polymethylmethacrylates, polyoxyethylene-
10 polyoxypropylene block copolymers, vinylpyrrolidone-vinylacetate copolymers or sugar alcohols such as, for example, erythritol, maltitol, mannitol, sorbitol and xylitol. Sugar alcohols are preferably employed. It must be ensured in this connection, by choice of suitable preparation parameters, that the active ingredient (I) is converted as completely as possible into the amorphous state, in order to
15 increase the solubility of the active ingredient.

The extrudate comprising the active ingredient (I) and obtained by melt extrusion methods is cut, where appropriate rounded and/or coated and may for example be further processed to a sachet formulation or packed into capsules (multiple-unit
20 formulations). A further possibility is for the extrudate obtained after melt extrusion to be mixed, after the cutting and grinding, with usual tableting excipients, and compressed to tablets, and for the latter also to be coated subsequently where appropriate (single-unit formulations).

25 Various pharmaceutical oral dosage forms with modified release of active ingredient (I) can be employed according to the invention. Without restricting the scope of the present invention, preferred examples which may be mentioned thereof are:

1. tablet formulations (single units) based on erosion matrix systems
30
2. multiparticulate dosage forms with erosion- and/or diffusion-controlled release kinetics such as granules, pellets, mini tablets and pharmaceutical forms produced therefrom, such as, for example, sachets, capsules or tablets

3. dosage forms based on osmotic release systems

1. Tablet formulations based on erosion matrix systems

5

In this case, the modified release of active ingredient takes place through formulation of the active ingredient in an erodable matrix composed of one or more soluble polymers, with the release of active ingredient being dependent on the rate of swelling and dissolution or erosion of the matrix and on the rate of dissolution. solubility and rate of diffusion of the active ingredient. This principle for modified release of active ingredient is also known by the terms erosion matrix or hydrocolloid matrix system. The erosion/hydrocolloid matrix principle for modifying the release of active ingredient from pharmaceutical dosage forms is described for example in:

- 15 • Alderman, D.A., "A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled-release dosage forms", Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. 5 (1984), 1-9.
- Melia, C.D., "Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 8 (1991), 395-421.
- 20 • Vazques, M.J. et al., "Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices", Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (1992), 1355-1375.

25

The desired release kinetics can be controlled for example via the polymer type, the polymer viscosity, the polymer and/or active ingredient particle size, the active ingredient-polymer ratio and additions of further pharmaceutically usual excipients such as, for example, soluble or/and insoluble fillers.

30

Matrix formers suitable for the purposes of the present invention are numerous polymers, for example polysaccharides and cellulose ethers such as methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, ethylhydroxyethylcellulose,

hydroxyethylcellulose, with hydroxypropylcellulose (HPC) or hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) or mixtures of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose preferably being employed.

- 5 The matrix former is preferably present in the tablet formulations of the invention based on erosion matrix systems in a concentration of between 10 and 95% based on the total mass of the tablet.

- 10 The active ingredient (I) is preferably present in the tablet formulations of the invention based on erosion matrix systems in a concentration of between 1 and 50% based on the total mass of the tablet.

- Besides the polymer(s) for forming the erosion (hydrocolloid) matrix and the active ingredient, it is possible to add to the tablet formulations further tableting excipients
15 familiar to the skilled person (e.g. binders, fillers, lubricants/glidants/flow aids). The tablets may additionally be covered with a coating.

- Suitable materials for a photoprotective and/or coloured coating are for example polymers such as polyvinyl alcohol, hydroxypropylcellulose and/or
20 hydroxypropylmethylcellulose, where appropriate in combination with suitable plasticizers such as, for example, polyethylene glycol or polypropylene glycol and pigments such as, for example, titanium dioxide or iron oxides.

- Further examples of suitable materials for producing a coating are aqueous
25 dispersions such as, for example, ethylcellulose dispersion (e.g. Aquacoat, FMC) or poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). It is also possible to add plasticizers and wetting agents to the coating (e.g. triethyl citrate or polysorbates), non-stick agents such as, for example, talc or magnesium stearate and hydrophilic pore formers such as, for example,
30 hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or sugar. The coating substantially has the effect that a delay in release of the active ingredient is possible for the first one to a maximum of two hours after administration.

Further materials suitable for producing a coating are substances to achieve a resistance to gastric juice, such as, for example, anionic polymers based on methacrylic acid (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) or cellulose acetate phthalate.

- 5 Methods suitable for producing tablet formulations of the invention comprising the active ingredient (I) in crystalline or predominantly crystalline form are the usual ones known to the skilled person, such as direct tableting, tableting after dry granulation, melt granulation, extrusion or wet granulation such as, for example, fluidized bed granulation.

10

However, the active ingredient (I) is preferably employed in amorphous or predominantly amorphous form, in particular as melt extrudate, for the tablet formulations of the invention based on erosion matrix systems, so that the active ingredient (I) is present in the finished formulation in amorphous form.

15

- The present invention further relates to a process for producing the tablet formulation of the invention based on erosion matrix systems, where an extrudate comprising the active ingredient (I) is produced, preferably with the aid of melt extrusion, and is then ground, mixed with further tableting excipients known to the skilled person
20 (matrix formers, binders, fillers, lubricants/glidants/flow aids) and then compressed, preferably by direct tableting, to tablets which may finally be covered with a coating.

25 **2. Multiparticulate dosage forms such as granules, pellets, mini tablets, and capsules, sachets and tablets produced therefrom**

- Besides the so-called "single unit" also suitable for active ingredient (I) are multiparticulate dosage forms whose modified release of active ingredient takes place under erosion/diffusion control. The term "multiparticulate dosage forms"
30 means according to the invention those formulations which, in contrast to single units (tablets), consist of a plurality of small particles such as granular particles, spherical granules (pellets) or mini tablets. The diameter of these particles is ordinarily between 0.5 and 3.0 mm, preferably between 1.0 and 2.5 mm.

The advantage of these multiparticulate systems by comparison with single units is that the intra- and interindividual variability of gastrointestinal passage is usually smaller, resulting in a smaller variability of the plasma profiles and often also
5 reduced dependence on food (food effect), i.e. diminished differences after administration on a full or empty stomach. The granules (pellets) or small-format tablets (mini tablets with diameter not exceeding 3 mm) can be packed into capsules or be prepared as sachet. A further possibility is further processing to larger tablets which, after contact with water/gastric juice, release the primary granules/pellets by
10 rapid disintegration.

The excipients and processes suitable for producing multiparticulate pharmaceutical dosage forms comprising the active ingredient (I) are in principle all those mentioned
15 in section 1.

The matrix former employed in this case is preferably a polymer from the group of cellulose ethers, in particular hydroxypropylcellulose (HPC) or hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) or a mixture of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose.
20

The polymer is preferably present in the pharmaceutical dosage forms of the invention based on multiparticulate dosage forms in a concentration of between 10 and 99%, in particular between 25 and 95%, based on the total mass of the composition.
25

The active ingredient (I) is preferably present in the pharmaceutical dosage forms of the invention based on multiparticulate dosage forms in a concentration of between 1 and 30% based on the total mass of the composition.

30 The extrusion/spheronization process which is described for example in Gandhi, R., Kaul, C.L., Panchagnula, R., "Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms", Pharmaceutical Science & Technology Today

Vol. 2, No. 4 (1999), 160-170, is particularly suitable for producing pellets which comprise the active ingredient (I) in crystalline or predominantly crystalline form.

5 In a preferred embodiment of the present invention, the multiparticulate dosage forms comprise the active ingredient (I) in amorphous form and are moreover produced preferably by the melt extrusion method.

10 The particles/pellets/mini tablets may be coated where appropriate, for example with aqueous dispersions such as, for example, ethylcellulose dispersion (e.g. Aquacoat, FMC) or a poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). It is also possible to add plasticizers and wetting agents to the coating (e.g. triethyl citrate or polysorbates), non-stick agents such as, for example, talc or magnesium stearate and hydrophilic pore formers such as, for example, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone or sugar. The coating
15 substantially has the effect that a delay in release of the active ingredient is possible for the first one to a maximum of two hours after administration.

Further materials suitable for producing a coating are substances to achieve a resistance to gastric juice, such as, for example, anionic polymers based on
20 methacrylic acid (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) or cellulose acetate phthalate.

The present invention further relates to pharmaceutical dosage forms, preferably capsules, sachets or tablets, comprising the multiparticulate dosage forms described
25 above.

The present invention further relates to a process for producing the multiparticulate pharmaceutical dosage forms of the invention, where an extrudate comprising the active ingredient (I) in amorphous form is obtained preferably by melt extrusion. In a preferred embodiment of the present invention, a multiparticulate dosage form in
30 pellet form is produced directly by cutting this extrudate strand and, where appropriate, subsequent rounding. The pellets obtained in this way can then be covered with a coating and be packed into capsules or a sachet.

3. Osmotic release systems

Further suitable dosage forms with modified release of the active ingredient (I) are based on osmotic release systems. In these cases, cores, for example capsules or tablets, preferably tablets, are enveloped by a semipermeable membrane which has at least one orifice. The water-permeable membrane is impermeable to the components of the core but permits water to enter the system from outside by osmosis. The water which penetrates in then releases, through the osmotic pressure produced, the active ingredient in dissolved or suspended form from the orifice(s) in the membrane. The total active ingredient release and the release rate can substantially be controlled via the thickness and porosity of the semipermeable membrane, the composition of the core and the number and size of the orifice(s). Advantages, formulation aspects, use forms and information on production processes are described inter alia in the following publications:

- Santos, 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 (7), 695-708 (2000)
- 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
- US 4,327,725, US 4,765,989, US 20030161882, EP 1 024 793.

Both single-chamber systems (elementary osmotic pump) and two-chamber systems (push-pull systems) are suitable for the active ingredient (I). The active ingredient (I) may be present in the osmotic systems both in crystalline, preferably micronized

form, and in amorphous form or in mixtures with crystalline and amorphous fractions.

5 The shell of the osmotic pharmaceutical release system consists in both the single-chamber system and in the two-chamber system of a water-permeable material which is impermeable for the components of the core. Such shell materials are known in principle and described for example in EP-B1-1 024 793, pages 3-4, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Preferably employed as shell material according to the invention are cellulose acetate or mixtures of cellulose acetate and
10 polyethylene glycol.

A coating, for example a photoprotective and/or coloured coating, can be applied to the shell if required. Materials suitable for this purpose are for example polymers such as polyvinyl alcohol, hydroxypropylcellulose and/or
15 hydroxypropylmethylcellulose, where appropriate in combination with suitable plasticizers such as, for example, polyethylene glycol or polypropylene glycol and pigments such as, for example, titanium dioxide or iron oxides.

The core in the osmotic single-chamber system preferably comprises:
20

- 2 to 30% active ingredient (I)
- 20 to 50% xanthan,
- 25 • 10 to 30% of a vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer,

where the difference from 100% is formed where appropriate by one or more additional ingredients selected from the group of further hydrophilic, swellable polymers, osmotically active additives and pharmaceutically usual excipients. The
30 total of the core ingredients amounts to 100%, and the % data are based in each case on the total mass of the core.

The osmotic single-chamber system comprises as one of the essential ingredients of the core the hydrophilic water-swellaable polymer xanthan. This is an anionic heteropolysaccharide which is obtainable commercially for example under the name Rhodigel® (produced by Rhodia). It is present in an amount of from 20 to 50%,
5 preferably from 25 to 40%, based on the total mass of the core ingredients.

A further essential ingredient of the core is the vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer. This copolymer is known per se and can be produced with any desired monomer mixing ratios. The commercially available Kollidon® VA64 (produced by
10 BASF) which is preferably used is, for example, a 60:40 copolymer. It generally has a weight average molecular weight Mw, determined by light-scattering measurements, of about 45 000 to about 70 000. The amount of the vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer in the core is 10 to 30%, preferably 15 to 25%, based on the total mass of the core ingredients.

15 Hydrophilic swellaable polymers which are additionally present where appropriate in the core are, for example, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, sodium carboxymethyl starch, polyacrylic acids and salts thereof.

20 Osmotically active additives which are additionally present where appropriate in the core are, for example, all water-soluble substances acceptable for use in pharmacy, such as, for example, the water-soluble excipients mentioned in pharmacopoeias or in "Hager" and "Remington Pharmaceutical Science". It is possible in particular to
25 use water-soluble salts of inorganic or organic acids or nonionic organic substances with high solubility in water, such as, for example, carbohydrates, especially sugars, sugar alcohols or amino acids. For example, the osmotically active additives can be selected from inorganic salts such as chlorides, sulphates, carbonates and bicarbonates of alkali metals or alkaline earth metals, such as lithium, sodium,
30 potassium, magnesium, calcium, and phosphates, hydrogen phosphates or dihydrogen phosphates, acetates, succinates, benzoates, citrates or ascorbates thereof. It is furthermore possible to use pentoses such as arabinose, ribose or xylose, hexoses such as glucose, fructose, galactose or mannose, disaccharides such as sucrose,

maltose or lactose or trisaccharides such as raffinose. The water-soluble amino acids include glycine, leucine, alanine or methionine. Sodium chloride is particularly preferably used according to the invention. The osmotically active additives are preferably present in an amount of from 10 to 30% based on the total mass of the
5 core ingredients.

Pharmaceutically usual excipients which are additionally present where appropriate in the core are, for example, buffer substances such as sodium bicarbonate, binders such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and/or
10 polyvinylpyrrolidone, lubricants such as magnesium stearate, wetting agents such as sodium lauryl sulphate and/or flow regulators such as colloidal silicon dioxide.

The present invention further relates to a process for producing an osmotic single-chamber system of the invention, where the components of the core are mixed
15 together, subjected where appropriate to wet or dry granulation, and subsequently tabletted, and the core produced in this way is coated with the shell which is then covered where appropriate with a photoprotective and/or coloured coating, and which is provided with one or more orifices.

20 In a preferred embodiment of the present invention, the core components are subjected to a wet granulation during the production of the osmotic single-chamber system, because this process step improves the wettability of the ingredients of the tablet core, resulting in better penetration of the core by the entering gastrointestinal fluid, which frequently leads to faster and more complete release of the active
25 ingredient.

In the osmotic two-chamber system, the core consists of two layers, one active ingredient layer and one osmosis layer. An osmotic two-chamber system of this type is described in detail for example in DE 34 17 113 C 2, the disclosure of which is
30 incorporated herein by reference.

The active ingredient layer preferably comprises:

- 1 to 40% active ingredient (I),
- 50 to 95% of one or more osmotically active polymers, preferably polyethylene oxide of medium viscosity (40 to 100 mPa·s; 5% strength aqueous solution, 25°C; preferably measured using a suitable Brookfield viscometer and a suitable spindle at a suitable speed of rotation, in particular using an RVT model Brookfield viscometer and a No. 1 spindle at a speed of rotation of 50 rpm or using a comparable model under corresponding conditions (spindle, speed of rotation)).

10

The osmosis layer preferably comprises:

- 40 to 90% of one or more osmotically active polymers, preferably polyethylene oxide of high viscosity (5000 to 8000 mPa·s; 1% strength aqueous solution, 25°C; preferably measured using a suitable Brookfield viscometer and a suitable spindle at a suitable speed of rotation, in particular using an RVF model Brookfield viscometer and a No. 2 spindle at a speed of rotation of 2 rpm or using a comparable model under corresponding conditions (spindle, speed of rotation)).

20

- 10 to 40% of an osmotically active additive,

where the difference from 100% in the individual layers is formed in each case independently of one another by one or more additional ingredients in the form of pharmaceutically usual excipients. The % data are in each case based on the total mass of the particular core layer.

25

The osmotically active additives used in the core of the osmotic two-chamber system may be the same as in the case of the single-chamber system described above.

Sodium chloride is preferred in this connection.

30

The pharmaceutically usual excipients used in the core of the osmotic two-chamber system may be the same as in the case of the single-chamber system described above. Preference is given in this connection to binders such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone, lubricants such as
5 magnesium stearate, wetting agents such as sodium lauryl sulphate and/or flow regulators such as colloidal silicon dioxide, and a colouring pigment such as iron oxide in one of the two layers to differentiate active ingredient layer and osmosis layer.

10 The present invention further relates to a process for producing the osmotic two-chamber system according to the invention, where the components of the active ingredient layer are mixed and granulated, the components of the osmosis layer are mixed and granulated, and then the two granules are compressed to a bilayer tablet in a bilayer tablet press. The core produced in this way is then coated with a shell, and
15 the shell is provided with one or more orifices on the active ingredient side and subsequently also covered where appropriate with a coating.

In a preferred embodiment of the present invention, both the components of the active ingredient layer and the components of the osmosis layer are each subjected to
20 dry granulation, in particular by means of roller granulation, in the production of the osmotic two-chamber system.

Preference is given according to the invention, because of the physicochemical properties of the active ingredient (I), to osmotic two-chamber systems (push-pull
25 systems) in which the active ingredient layer and osmosis layer are separated, by way of example and advantageously formulated as 2-layer tablet. The advantages over osmotic single-chamber systems are in this case that the release rate is more uniform over a longer period, and that it is possible to reduce the system-related need for an excess of active ingredient.

30

The present invention further relates to medicaments comprising a solid, modified-release pharmaceutical dosage form according to the invention which can be administered orally and comprises the active ingredient (I).

The present invention further relates to the use of the solid, modified-release pharmaceutical dosage form according to the invention which can be administered orally and comprises the active ingredient (I) for the prophylaxis, secondary
5 prophylaxis and/or treatment of disorders, in particular of arterial and/or venous thromboembolic disorders such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses following an angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transient ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep vein thromboses.

10

The present invention further relates to the use of the solid, modified-release pharmaceutical dosage form according to the invention which can be administered orally and comprises the active ingredient (I) for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders, in particular of
15 arterial and/or venous thromboembolic disorders such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), reocclusions and restenoses following an angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transient ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep vein thromboses.

20 The present invention further relates to the use of 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (I) for producing a solid, modified-release pharmaceutical dosage form according to the invention.

25 The present invention further relates to a method for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of arterial and/or venous thromboembolic disorders through administration of a solid, modified-release pharmaceutical dosage form according to the invention which can be administered orally and comprises the active ingredient (I).

30

The invention is explained in more detail below by preferred exemplary embodiments but is not restricted thereto. Unless indicated otherwise, all quantitative data below are based on percentages by weight.

Experimental section

Unless indicated otherwise, the in vitro release investigations described below were carried out by the USP release method with apparatus 2 (paddle). The speed of rotation of the stirrer is 75 rpm (revolutions per minute) in 900 ml of a buffer solution of pH 6.8, which was prepared from 1.25 ml of ortho-phosphoric acid, 4.75 g of citric acid monohydrate and 27.46 g of disodium hydrogen phosphate dehydrate in 10 l of water. Also added to the solution where appropriate is $\leq 1\%$ surfactant, preferably sodium lauryl sulphate. Tablet formulations are preferably released from a sinker as specified in the Japanese pharmacopoeia.

1. Tablet formulations based on erosion matrix systems

1.1 Erosion matrix tablets comprising crystalline active ingredient (I)

Exemplary formulation 1.1.1

Tablet composition in mg/tablet

20	Active ingredient (I), micronized	25.0 mg
	Microcrystalline cellulose	10.0 mg
	Lactose monohydrate	26.9 mg
	Hydroxypropylcellulose, type HPC-L (Nisso)	52.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, type HPC-M (Nisso)	10.0 mg
25	Sodium lauryl sulphate	0.5 mg
	Magnesium stearate	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylene glycol 3350	0.6 mg
	Titanium dioxide	<u>0.6 mg</u>
30		128.0 mg

Production:

- A portion of the type L hydroxypropylcellulose and sodium lauryl sulphate are dissolved in water. The micronized active ingredient (I) is suspended in this solution.
- 5 The suspension prepared in this way is sprayed as granulation liquid onto microcrystalline cellulose, HPC-L and HPC-M and lactose monohydrate in a fluidized bed granulation. Drying and sieving (0.8 mm mesh width) of the resulting granules is followed by addition of magnesium stearate and mixing. The mixture ready for compression obtained in this way is compressed to tablets with a diameter
- 10 of 7 mm and a resistance to crushing of from 50 to 100 N. The tablets are subsequently coated with titanium dioxide which is suspended in an aqueous solution of hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) and polyethylene glycol.

Exemplary formulation 1.1.2

15

Tablet composition in mg/tablet

	Active ingredient (I), micronized	25.0 mg
	Microcrystalline cellulose	10.0 mg
20	Lactose monohydrate	26.9 mg
	Hydroxypropylcellulose, type HPC-L (Nisso)	12.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, type HPC-M (Nisso)	50.0 mg
	Sodium lauryl sulphate	0.5 mg
	Magnesium stearate	0.6 mg
25	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylene glycol 3350	0.6 mg
	Titanium dioxide	<u>0.6 mg</u>
		128.0 mg

- 30 Production takes place in analogy to exemplary formulation 1.1.1

In vitro release from exemplary formulations 1.1.1 and 1.1.2:

Time [min]	120	240	480	720	960
Release [%] 1.1.1	38	74	94	96	97
1.1.2	14	32	66	89	98

Method: USP paddle, 75 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8 + 0.5% sodium
5 lauryl sulphate, JP sinker

1.2 Erosion matrix tablet comprising amorphous active ingredient (I)

Exemplary formulation 1.2

10

Tablet composition in mg/tablet

Melt extrudate:

15	Active ingredient (I), micronized	30.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, type HPC-M (Nisso)	210.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		300.0 mg

Tablets:	A	B	C
Melt extrudate, ground	300.0 mg	300.0 mg	300.0 mg
Mannitol (Pearlitol, Roquette)	195.0 mg	100.0 mg	---
Hydroxypropylcellulose (type HPC-L, Nisso)	---	---	95.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp)	---	95.0 mg	---
Microcrystalline cellulose	50.0 mg	---	---
Colloidal silicon dioxide	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
(Aerosil 200, Degussa)			
Magnesium stearate	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>
	550.0 mg	500.0 mg	400.0 mg

Production:

Micronized active ingredient (I), hydroxypropylcellulose and xylitol are mixed and processed in a twin screw extruder (Leistritz Micro 18 PH) with a die diameter of 2 mm. The mixture is extruded at a temperature of 195°C (measured at the die outlet). The resulting extrudate strand is cut into pieces 1 to 2 mm in size and then ground in an impact mill.

After sieving (0.63 mm), the further excipients (see Table above) are mixed in with the ground extrudate, and this mixture is compressed to tablets with the oblong format of 15 × 7 mm (A + B) or 14 × 7 mm (C).

In vitro release from formulations 1.2 A to C:

Time [min]		240	480	720	1440
Release [%]	A	30	63	83	95
	B	27	56	77	99
	C	23	45	64	98

Method: USP paddle, 75 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8, JP sinker

A conventional fast-release tablet containing the same active ingredient amount of 30 mg of active ingredient (I) per tablet in micronized crystalline form achieves only incomplete release of active ingredient under the same conditions: in this case a plateau with only about 33% release of active ingredient is reached after 4 to 6 hours. By comparison therewith, the virtually complete release of active ingredient from the extrudate formulations A-C in the surfactant-free release medium shows a very marked increase in the solubility of the active ingredient (I). It was possible to achieve this by converting the active ingredient (I) into the amorphous state by melt extrusion processes.

2. Multiparticulate preparations

2.1 Mini tablets comprising crystalline active ingredient (I)

5 Exemplary formulation 2.1

Tablet composition in mg/mini tablet

	Active ingredient (I), micronized	0.50 mg
10	Hydroxypropylcellulose (Klucel HXF, Hercules)	5.91 mg
	Hydroxypropylcellulose (type HPC-L, Nisso)	0.04 mg
	Sodium lauryl sulphate	0.01 mg
	Magnesium stearate	<u>0.04 mg</u>
		6.50 mg

15

Production:

Klucel HXF hydroxypropylcellulose is granulated with an aqueous suspension of active ingredient (I) and HPC-L type hydroxypropylcellulose and sodium lauryl sulphate. Drying and sieving of the resulting granules are followed by addition of magnesium stearate and mixing. The mixture ready for compression obtained in this way is compressed to 2 mm mini tablets of 6.5 mg. The release from an amount of the mini tablets (50) equivalent to 25 mg of active ingredient (I) is detailed below:

25 In vitro release from formulation 2.1:

Time [min]	240	480	720	1200
Release [%]	14	31	52	89

Method: USP paddle, 75 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8 + 0.5% sodium lauryl sulphate

2.2 Pellets comprising amorphous active ingredient (I)

Exemplary formulation 2.2.1

5 Composition in mg of active ingredient (I) per 30 mg single dose

Melt extrudate

	Active ingredient (I), micronized	30.0 mg
10	Hydroxypropylcellulose, type Klucel HXF (Hercules)	510.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		600.0 mg

Shell coating

15	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	15.0 mg	
	Magnesium stearate	6.9 mg	
	Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) 30% dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	126.0 mg	*
20	Polysorbate 20	<u>0.3 mg</u>	
		60.0 mg	**

* equivalent to 37.8 mg of coating dry matter

** coating dry matter

25

Production:

Micronized active ingredient (I), hydroxypropylcellulose and xylitol are mixed.
1.5 kg of this mixture are processed in a twin screw extruder (Leistritz Micro 18 PH)
30 with a die diameter of 2 mm. The mixture is extruded at a temperature of 200°C
(measured at the die outlet). The resulting extrudate strand is cut into pieces 1.5 mm
in size. After sieving to remove the fines, the pellets are coated in a fluidized bed.
For this purpose, an aqueous coating dispersion consisting of the components

described above and 20% solids content is sprayed onto the particles. After drying and sieving, the pellets can be packed for example into glass bottles, sachets or hard gelatin capsules.

5 Exemplary formulation 2.2.2

Composition in mg of active ingredient (I) per 30 mg single dose

Melt extrudate

10

Active ingredient (I), micronized	30.0 mg
Hydroxypropylcellulose, type Klucel HXF (Hercules)	<u>570.0 mg</u>
	600.0 mg

15 **Shell coating**

Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	15.0 mg
Magnesium stearate	6.9 mg
Poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) 30% dispersion	126.0 mg *
(Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	
Polysorbate 20	<u>0.3 mg</u>
	60.0 mg **

* equivalent to 37.8 mg of coating dry matter

25 ** coating dry matter

Production: analogous to 2.2.1

30 Although a similar procedure/process for producing multiparticulate slow release preparations is described in EP 1 113 787, the difference is that in Examples 2.2.1 and 2.2.2 described herein the active ingredient (I) is converted into the amorphous form because of suitable process parameters. An increase in the solubility of active ingredient in particular is achieved thereby:

In vitro release from formulations 2.2.1 and 2.2.2

Time [min]		240	480	720	1440
Release [%]	3.2.1	34	69	91	95
	3.2.2	30	57	80	94

Method: USP paddle, 75 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8

5

Dosage forms comprising the active ingredient (I) in crystalline form achieve a release of only about 33% under the same conditions (see also the discussion of the release results for exemplary formulation 1.2)

10 3. Osmotic systems

3.1 Single-chamber system comprising crystalline active ingredient (I)

Exemplary formulation 3.1

15

Tablet composition in mg/tablet (declared content = 30 mg/tablet)

Core

20	Active ingredient (I), micronized	36.0 mg
	Xanthan gum (Rhodigel TSC, Rhodia)	100.0 mg
	Copolyvidone (Kollidon VA 64, BASF)	55.0 mg
	Sodium chloride	55.0 mg
	Sodium bicarbonate	17.5 mg
25	Sodium carboxymethyl starch	23.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	10.0 mg
	Sodium lauryl sulphate	0.5 mg
	Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200, Degussa)	1.5 mg
	Magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
30		300.0 mg

Shell (osmotic membrane)

	Cellulose acetate	19.95 mg
5	Polyethylene glycol 400	<u>1.05 mg</u>
		21.00 mg

Production:

- 10 Xanthan gum, copolyvidone, sodium chloride, sodium bicarbonate and sodium carboxymethylcellulose are mixed and then subjected to wet granulation with an aqueous suspension of active ingredient (I) and hydroxypropylmethylcellulose. Drying and sieving are followed by admixture of Aerosil and magnesium stearate, and the mixture ready for compression obtained in this way is compressed to tablets
- 15 with a diameter of 8 mm. The tablet cores are coated with acetone solution of cellulose acetate and polyethylene glycol and dried. Subsequently, two orifices each 1 mm in diameter are made in each tablet using a hand drill.

In vitro release from exemplary formulation 3.1

20

Time [min]	240	480	720	1440
Release [%]	21	54	72	90

Method: USP paddle, 100 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8 + 1.0% sodium lauryl sulphate, JP sinker

25 **3.2 Two-chamber system comprising crystalline active ingredient (I)**Exemplary formulation 3.2

Tablet composition in mg/tablet (declared content = 30 mg/tablet)

Core**Active ingredient layer**

5	Active ingredient (I), micronized	33.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	8.2 mg
	Polyethylene oxide*	122.2 mg
	Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200, Degussa)	1.3 mg
	Magnesium stearate	<u>0.8 mg</u>
10		165.5 mg

Osmosis layer

	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	4.1 mg
15	Sodium chloride	23.9 mg
	Polyethylene oxide**	52.9 mg
	Red iron oxide	0.8 mg
	Magnesium stearate	<u>0.2 mg</u>
		81.9 mg

20

Shell (osmotic membrane)

	Cellulose acetate	29.07 mg
	Polyethylene glycol 400	<u>1.53 mg</u>
25		30.60 mg

* Viscosity of 5% strength aqueous solution (25°C, RVT model Brookfield viscometer, No. 1 spindle, speed of rotation: 50 rpm): 40-100 mPa·s (e.g. POLYOXTM Water-Soluble Resin NF WSR N-80; Dow)

30 ** Viscosity of 1% strength aqueous solution (25°C, RVF model Brookfield viscometer, No. 2 spindle, speed of rotation: 2 rpm): 5000-8000 mPa·s (e.g. POLYOXTM Water-Soluble Resin NF WSR Coagulant; Dow)

Production:

5 The components of the active ingredient layer are mixed and subjected to dry granulation (roller granulation). The components of the osmosis layer are likewise mixed and subjected to dry granulation (roller granulation). The two granules are compressed in a bilayer tablet press to a bilayer tablet (diameter 8.7 mm). The tablets are coated with an acetone solution of cellulose acetate and polyethylene glycol and dried. An orifice 0.9 mm in diameter is then made on the active ingredient side of each tablet using a hand drill.

10

In vitro release from exemplary formulation 3.2

Time [min]	240	480	720	1200
Release [%]	21	54	81	99

15 Method: USP paddle, 100 rpm, 900 ml of phosphate buffer of pH 6.8 + 1.0% sodium lauryl sulphate, JP sinker

Claims

1. Solid, modified-release pharmaceutical dosage form which can be administered orally and comprises 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide
5 (I), characterized in that 80% of the active ingredient (I) are released in a period of from 2 to 24 hours in the USP release method with apparatus 2 (paddle).
- 10 2. Pharmaceutical dosage form according to Claim 1, characterized in that 80% of the active ingredient (I) are released in a period of from 4 to 20 hours in the USP release method with apparatus 2 (paddle).
3. Pharmaceutical dosage form according to Claim 1 or 2, characterized in that
15 the active ingredient (I) is present in crystalline form.
4. Pharmaceutical dosage form according to Claim 3, comprising the active ingredient (I) in micronized form.
- 20 5. Pharmaceutical dosage form according to Claim 4, comprising the active ingredient (I) in hydrophylyzed form.
6. Pharmaceutical dosage form according to Claim 1 or 2, characterized in that the active ingredient (I) is present in amorphous form.
- 25 7. Pharmaceutical dosage form according to Claim 6, characterized in that the active ingredient (I) has been amorphized by melt extrusion.
8. Pharmaceutical dosage form according to Claim 7, characterized in that the
30 polymer employed in the melt extrusion is hydroxypropylcellulose (HPC) or polyvinylpyrrolidone (PVP), the proportion of polymer in the melt extrudate is at least 50%, and the active ingredient (I) is present in the melt extrudate in a concentration of from 1 to 20%.

9. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 7 or 8, characterized in that at least one pharmaceutically suitable substance is added in a concentration of from 2 to 40% as plasticizer and/or to depress the melting point of the active ingredient (I).
10. Pharmaceutical dosage form according to Claim 9, characterized in that the pharmaceutically suitable additive is a sugar alcohol.
11. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 1 or 2, based on an erosion matrix system.
12. Pharmaceutical dosage form according to Claim 11, characterized in that the active ingredient (I) is present in amorphous form.
13. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 11 or 12, comprising hydroxypropylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose or mixtures of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose as hydrophilic matrix former.
14. Pharmaceutical dosage form according to any of Claims 11 to 13, characterized in that the active ingredient (I) is present in a concentration of between 1 and 50%.
15. Process for producing a pharmaceutical dosage form according to any of Claims 11 to 14, characterized in that an extrudate comprising the active ingredient (I) is produced by melt extrusion and is ground, mixed with further tableting excipients and then compressed to tablets by direct tableting.
16. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to either of Claims 1 or 2.

17. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to Claim 16, characterized in that the active ingredient (I) is present in amorphous form.
- 5 18. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to either of Claims 16 or 17, comprising hydroxypropylcellulose as hydrophilic matrix former.
- 10 19. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to Claim 18, characterized in that hydroxypropylcellulose is present as hydrophilic matrix former in a concentration of between 10 and 99%.
20. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to any of Claims 16 to 19, characterized in that the active ingredient (I) is present in a concentration of between 1 and 30%.
- 15 21. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to any of Claims 16 to 20, characterized in that the diameter of the particles is between 0.5 and 3.0 mm.
- 20 22. Multiparticulate pharmaceutical dosage form according to Claim 21, characterized in that the diameter of the particles is between 1.0 and 2.5 mm.
23. Pharmaceutical dosage form comprising multiparticulate pharmaceutical dosage forms according to any of Claims 16 to 22.
- 25 24. Pharmaceutical dosage form according to Claim 23 in the form of a capsule, of a sachet or of a tablet.
- 30 25. Process for producing a multiparticulate pharmaceutical dosage form as defined in any of Claims 16 to 22, characterized in that an extrudate strand comprising the active ingredient (I) is produced by melt extrusion and is cut.
26. Process according to Claim 25, characterized in that the articles obtained after cutting the extrudate strand are rounded.

27. Process according to either of Claims 25 or 26, characterized in that the resulting articles are coated.
- 5 28. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 1 or 2, based on an osmotic release system.
29. Pharmaceutical dosage form according to Claim 28, characterized in that the active ingredient (I) is present in amorphous form.
- 10 30. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 28 or 29, consisting of an osmotic single-chamber system comprising a core comprising
- 15
- 2 to 30% active ingredient (I)
 - 20 to 50% xanthan,
 - 10 to 30% of a vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer,
- and a shell consisting of a water-permeable material which is impermeable
- 20 for the components of the core and has at least one orifice.
31. Pharmaceutical dosage form according to Claim 30, which additionally comprises sodium chloride as osmotically active additive in the core.
- 25 32. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 30 or 31, characterized in that the shell consists of cellulose acetate or of a mixture of cellulose acetate and polyethylene glycol.
- 30 33. Process for producing an osmotic single-chamber system as defined in any of Claims 30 to 32, characterized in that the components of the core are mixed together, granulated and tableted, the core produced in this way is coated with a shell, and the shell is finally provided with one or more orifices.

34. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 28 or 29, consisting of an osmotic two-chamber system comprising a core having an active ingredient layer comprising
- 5 • 1 to 40% active ingredient (I),
- 50 to 95% of one or more osmotically active polymers,
- and an osmosis layer comprising
- 10 • 40 to 90% of one or more osmotically active polymers,
- 10 to 40% of an osmotically active addition,
- and a shell consisting of a water-permeable material which is impermeable for the components of the core and has at least one orifice.
- 15 35. Pharmaceutical dosage form according to Claim 34, which comprises polyethylene oxide having a viscosity of from 40 to 100 mPa·s (5% strength aqueous solution, 25°C) as osmotically active polymer in the active ingredient layer in the core, and comprises polyethylene oxide having a
- 20 viscosity of from 5000 to 8000 mPa·s (1% strength aqueous solution, 25°C) as osmotically active polymer in the osmosis layer in the core.
36. Pharmaceutical dosage form according to either of Claims 34 or 35, characterized in that the shell consists of cellulose acetate or of a mixture of
- 25 cellulose acetate and polyethylene glycol.
37. Process for producing an osmotic two-chamber system as defined in any of Claims 34 to 36, characterized in that
- 30 • the components of the active ingredient layer are mixed and granulated and
- the components of the osmosis layer are mixed and granulated,

- subsequently the two granules are compressed in a bilayer tablet press to a bilayer tablet.
- the core produced in this way is then coated with the shell, and
- the shell is provided with one or more orifices on the active ingredient side.

5

38. Medicament comprising a solid pharmaceutical dosage form which can be administered orally and has a modified release, as defined in Claim 1, of the active ingredient (I).

10

39. Use of a solid pharmaceutical dosage form which can be administered orally and comprises the active ingredient (I) and has modified release as defined in Claim 1 for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders.

15

40. Use of a solid pharmaceutical dosage form which can be administered orally and comprises the active ingredient (I) and has modified release as defined in Claim 1 for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders.

20

41. Use according to Claim 39 or 40 for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

42. Use according to Claim 41 for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of myocardial infarction, angina pectoris, reocclusions and restenoses following an angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transient ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep vein thromboses.

25

30 43. Use of 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (I) for producing a pharmaceutical dosage form as defined in Claim 1.

18

44. Method for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders through administration of a solid pharmaceutical dosage form which can be administered orally and comprises the active ingredient (I) and has modified release as defined in Claim 1.

Solid, modified-release pharmaceutical dosage forms which can be administered orally

Abstract

5

The present invention relates to solid, modified-release pharmaceutical dosage forms which can be administered orally and comprise 5-chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide, and process for their production, their use as medicaments, their use for the
10 prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders, and their use for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of disorders.

Formas de dosificación farmacéutica sólidas administrables por vía oral
con liberación modificada

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas administrables por vía oral que contienen 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida con liberación modificada, así como a procedimientos para su fabricación, a su uso como medicamentos, a su uso para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades, así como a su uso para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades.

Por formas de dosificación con liberación modificada se entienden según la invención aquellos preparados cuyas características de liberación de principio activo después de la toma se ajustan respecto al tiempo, perfil y/o sitio en el tracto gastrointestinal en un modo que no puede conseguirse después de la administración de formulaciones convencionales (por ejemplo, soluciones orales o formas de dosificación sólidas de liberación rápida del principio activo). Además del término "liberación modificada", se usan también frecuentemente términos alternativos como "liberación retardada", "retrasada" o "controlada". Estos están igualmente comprendidos en el alcance de la presente invención.

Son conocidos diferentes procedimientos para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas con liberación modificada, véase, por ejemplo, B. Lippold en "Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment", Ed. U. Gundert-Remy y H. Möller Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., 1989, 39-57.

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 de bajo peso molecular administrable por vía oral del factor de coagulación sanguínea Xa que puede utilizarse para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase para ello el documento WO-A
5 01/47919, cuya descripción se incluye en la presente memoria como referencia). Cuando se habla en adelante de principio activo (I), se comprenden a este respecto todas las modificaciones cristalinas de 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofeno-carboxamida (I), así como los hidratos, solvatos y cocristales respectivos.

10 En enfermedades que deben tratarse durante un largo intervalo de tiempo, o para las que es deseable una profilaxis a largo plazo de las enfermedades, la frecuencia de toma de los medicamentos ha de mantenerse lo más baja posible. Esto no es sólo más cómodo para los pacientes, sino que aumenta también la fiabilidad del tratamiento (cumplimiento), reduciendo las
15 desventajas de tomas irregulares. La reducción deseada de la frecuencia de toma, por ejemplo de administración dos veces al día a una vez al día, puede conseguirse mediante un alargamiento del nivel plasmático eficaz terapéutico mediante una liberación modificada de principio activo de las formas de dosificación.

20 Después de la toma de las formas de dosificación con liberación modificada de principio activo, puede reducirse además la aparición de efectos secundarios indeseados correlacionados con los picos de concentración mediante el aplanamiento del perfil de nivel plasmático (minimización de las denominadas relaciones pico a valle), a saber, las evitando altas
25 concentraciones plasmáticas de principio activo que se observan

frecuentemente después de la toma de formas farmacéuticas de liberación rápida.

Es especialmente ventajoso para la terapia o la profilaxis a largo plazo y la profilaxis secundaria de enfermedades tromboembólicas arteriales y/o venosas (por ejemplo, trombosis de venas profundas, apoplejía, infarto de miocardio y embolia pulmonar) poner a disposición el principio activo (I) en una forma que conduzca a una reducción de la relación pico a valle mediante una liberación modificada del principio activo y que permita una administración una vez al día.

En el desarrollo de formulaciones han de tenerse en cuenta además las propiedades fisicoquímicas y biológicas del principio activo (I), por ejemplo, la solubilidad en agua relativamente baja (aprox. 7 mg/l), el punto de fusión relativamente alto de aprox. 230°C y la semivida plasmática de aprox. 7 horas. Por consiguiente, para la administración una vez al día deseada, son necesarias formulaciones galénicas especiales que liberan el principio activo (I) teniendo en cuenta sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.

Se describen formas de dosificación farmacéutica en el documento DE 10355461 que contienen el principio activo (I) en forma hidrofílica. Se prefieren a este respecto comprimidos de liberación rápida que poseen un valor de Q (30 minutos) de 75% según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que formas de dosificación que liberan el principio activo (I) a determinada velocidad modificada definida permiten una administración una vez al día a concentraciones plasmáticas comparativamente constantes.

Son objeto de la presente invención formas de dosificación farmacéutica sólidas administrables por vía oral con liberación modificada que contienen 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida (I), caracterizadas porque liberan un 80% del principio activo (I) (referido a la cantidad total declarada de principio activo) durante un intervalo de tiempo de al menos 2 y como máximo 24 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas).

En una forma de realización preferida de la presente invención, se libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de tiempo de 4 a 20 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas).

El principio activo (I) puede presentarse en formas de dosificación farmacéutica según la invención en forma cristalina o en forma amorfa no cristalina, o en mezclas de proporciones cristalinas y amorfas de principio activa.

En caso de que las formas de dosificación según la invención contengan el principio activo (I) en forma cristalina, se utiliza en una forma de realización preferida de la presente invención el principio activo (I) en forma micronizada. A este respecto, el principio activo (I) posee preferiblemente un tamaño medio de partícula X_{50} menor de 10 μm , especialmente menor de 8 μm , así como un valor de X_{90} (proporción del 90%) menor de 20 μm , especialmente menor de 15 μm .

En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, en el caso de uso del principio activo (I) cristalino, el principio activo (I) micronizado se presenta en forma hidrofílica, con lo que aumenta su velocidad de disolución. La fabricación de principio activo (I) hidrofílico se

describe con detalle en el documento DE 10355461, cuya descripción se incluye en la presente memoria como referencia.

Sin embargo, preferiblemente, el principio activo (I) se presenta en las formas de dosificación farmacéutica según la invención no en forma cristalina, sino completamente o en proporción mayoritaria en forma amorfa. Una gran ventaja de la amorfización del principio activo (I) es el aumento de la solubilidad del principio activo y, por tanto, la posibilidad de aumentar la parte absorbida del principio activo (I), especialmente en secciones intestinales profundas.

Para la amorfización del principio activo (I) son concebibles distintos procedimientos de fabricación farmacéuticamente adecuados.

A este respecto, el procedimiento de disolución en el que se disuelven un principio activo y el(los) coadyuvante(s) eventualmente utilizado(s) y después se procesan adicionalmente es menos adecuado, ya que el principio activo (I) cristalino presenta sólo una solubilidad limitada en disolventes orgánicos farmacéuticamente adecuados como, por ejemplo, acetona o etanol, y por tanto deben usarse cantidades de disolvente desproporcionadamente grandes.

El procedimiento preferido según la invención para la amorfización del principio activo (I) es el procedimiento de fusión, en el que se funde un principio activo junto con o en uno o varios coadyuvantes adecuados.

Es especialmente preferido a este respecto el procedimiento de extrusión en estado fundido [Breitenbach J. "Melt extrusion: from process to drug delivery technology", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 54 (2002), 107-117; Breitenbach, J., "Feste Lösungen durch Schmelzextrusion- ein integriertes Herstellkonzept", Pharmacie in unserer Zeit

29 (2000), 46-49].

Mediante la elección de una formulación adecuada y de parámetros de fabricación adecuados, se asegura en este procedimiento que la degradación del principio activo no supera los límites farmacéuticamente aceptables. Éste es un cometido difícil con un punto de fusión de aprox. 230°C del principio activo (I), ya que en este elevado intervalo de temperatura han de esperarse generalmente tasas de descomposición significativas del principio activo y/o los coadyuvantes.

El procedimiento de extrusión en estado fundido para la fabricación del principio activo (I) en forma amorfa se lleva a cabo según la invención en presencia de un polímero como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polimetacrilato, polimetilmetacrilato, poli(óxido de etileno) o un éter de celulosa como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC). Es especialmente preferido a este respecto el polímero hidroxipropilcelulosa (HPC).

La proporción de HPC en el extruido fundido asciende preferiblemente según la invención al menos a 50% de la masa total del extruido fundido.

El principio activo (I) se presenta preferiblemente según la invención en el extruido fundido en una concentración entre 1 y 20%, referida a la masa total del extruido fundido.

En el procedimiento de extrusión en estado fundido para la fabricación del principio activo (I) en forma amorfa, se ha mostrado ventajoso añadir una o varias sustancias farmacéuticamente adecuadas para reducir la temperatura de fusión para reducir la degradación del principio activo realizada durante el proceso de extrusión.

Preferiblemente, las sustancias farmacéuticamente adecuadas para la

reducción de la temperatura de fusión del principio activo (I) se añaden según la invención en una concentración de 2 a 40%, referida a la masa total del extruido en estado fundido.

Son adecuadas para ello, por ejemplo, urea, polímeros como
5 polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polimetacrilato, polimetilmetacrilatos o
alcoholes de azúcar como, por ejemplo, eritritol, maltitol, manitol, sorbitol y
xilitol. Se prefiere utilizar alcoholes de azúcar. Mediante la elección de los
parámetros de fabricación adecuados, ha de asegurarse a este respecto que el
principio activo (I) se transforma lo más completamente posible en el estado
10 amorfo para aumentar la solubilidad del principio activo.

El extruido obtenido mediante el procedimiento de extrusión en estado
fundido que contiene el principio activo (I) se corta, eventualmente se redondea
y/o se laca y puede procesarse adicionalmente, por ejemplo, hasta una
formulación de saquito o envasarse en cápsulas (formulaciones de múltiples
15 unidades). Una posibilidad adicional consiste en mezclar el extruido obtenido
mediante extrusión en estado fundido después del corte y molido con
coadyuvantes de formación de comprimidos habituales para comprimir en
comprimidos, y a continuación lacar eventualmente estos de nuevo
(formulaciones unitarias).

20 Pueden utilizarse distintas formas farmacéuticas de dosificación oral de
liberación modificada del principio activo (I) según la invención. Sin limitar el
alcance de la presente invención, se citan como ejemplos y preferiblemente:

1. Formulaciones de comprimido ("unitarias") basadas en sistemas de
matriz de erosión.
- 25 2. Formas de dosificación multiparticuladas con cinética de liberación

controlada por erosión y/o difusión como gránulos, peletes, minicomprimidos y las formas farmacéuticas fabricadas a partir de ellos como, por ejemplo, saquitos, cápsulas o comprimidos.

3. Formas de dosificación basadas en sistemas de liberación osmótica.

5

1.

Formulaciones de comprimido basadas en sistemas de matriz de erosión

La liberación modificada de principio activo se realiza a este respecto mediante la formulación del principio activo en una matriz erosionable de uno o varios polímeros solubles, en la que la liberación de principio activo depende de las tasas de hinchamiento y disolución o erosión de la matriz, así como de la
10 velocidad de disolución, la solubilidad y la tasa de difusión del principio activo. Este principio para la liberación modificada de principio activo es también conocido con los términos sistema de matriz de erosión o de matriz hidrocoloidal. El principio de matriz de erosión/hidrocoloidal para la modificación de la liberación de principio activo de formas de dosificación
15 farmacéutica se describe, por ejemplo, en:

- Alderman, D.A., "A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled-release dosage forms", Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. 5 (1984), 1-9.
- Melia, C.D., "Hydrophilic matrix sustained release systems based on
20 polysaccharide carriers", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 8 (1991), 395-421.
- Vazques, M.J. et al., "Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices", Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (1992), 1355-1375.

25 La cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, mediante el tipo de polímero, la viscosidad del polímero, el tamaño de partícula

del polímero y/o del principio activo, la relación principio activo/polímero, así como las adiciones de coadyuvantes farmacéuticos habituales adicionales como, por ejemplo, cargas solubles y/o insolubles.

Como formadores de matriz son adecuados en el marco de la presente
5 invención numerosos polímeros, por ejemplo, polisacáridos y éteres de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, utilizándose preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o mezclas de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

10 El formador de matriz está contenido preferiblemente en las formulaciones de comprimidos según la invención basadas en sistemas de matriz de erosión en una concentración entre 10 y 95%, referida a la masa total del comprimido.

El principio activo (I) está contenido preferiblemente en las formulaciones
15 de comprimidos según la invención basadas en sistemas de matriz de erosión en una concentración entre 1 y 50%, referida a la masa total del comprimido.

Además del polímero o polímeros para la formación de la matriz de erosión (hidrocoloidal) y del principio activo, a las formulaciones de comprimidos según la invención pueden añadirse coadyuvantes de formación
20 de comprimidos adicionales familiares para el experto (por ejemplo, aglutinantes, cargas, agentes lubricantes, deslizantes, fundentes). Los comprimidos pueden recubrirse también con una laca.

Son materiales adecuados para una laca fotoprotectora y/o coloreada, por ejemplo, polímeros como poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y/o
25 hidroxipropilmetilcelulosa, eventualmente en combinación con plastificantes

adecuados como, por ejemplo, polietilenglicol o polipropilenglicol y pigmentos como, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro.

Además, son adecuados como materiales para la fabricación de una laca, por ejemplo, dispersiones acuosas como, por ejemplo, dispersión de
5 etilcelulosa (por ejemplo Aquacoat, FMC) o una dispersión de poli(acrilato de etileno-metacrilato de metilo) (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Además, pueden añadirse a la laca plastificantes y humectantes (por ejemplo, citrato de trietilo o polisorbatos), agentes antiadherentes como, por ejemplo, talco o estearato de magnesio y formadores de poro hidrófilos como, por ejemplo,
10 hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o azúcar. La laca causa esencialmente que después de la administración pueda conseguirse un retardo de la liberación de principio activo durante las primera una a como máximo dos horas.

Además, son adecuados como materiales para la fabricación de una
15 laca sustancias para conseguir resistencia a los jugos gástricos como, por ejemplo, polímeros aniónicos basados en ácido metacrílico (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) o celulosa acetato ftalato.

Para la fabricación de formulaciones de comprimido según la invención que contienen el principio activo (I) en forma cristalina o mayoritariamente
20 cristalina, son adecuados procedimientos habituales conocidos por el experto como formación directa de comprimidos, formación de comprimidos después de granulación en seco, granulación en estado fundido, extrusión o granulación en húmedo como, por ejemplo, granulación en lecho fluidizado.

Preferiblemente, sin embargo, se utiliza para las formulaciones de
25 comprimido según la invención basadas en sistemas de matriz de erosión el

60

principio activo (I) en forma amorfa o principalmente amorfa, especialmente como extruido fundido, de modo que el principio activo (I) se presenta en forma amorfa en la formulación acabada.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la
5 fabricación de la formulación de comprimido según la invención basada en sistemas de matriz de erosión, en el que preferiblemente con la ayuda de extrusión en estado fundido se fabrica un extruido que contiene principio activo (I), que después se muele, se mezcla con otros coadyuvantes de formación de comprimidos conocidos por el experto (formadores de matriz, aglutinantes,
10 cargas, agentes lubricantes/deslizantes/fundentes) y a continuación se comprimen en comprimidos preferiblemente mediante formación directa de comprimidos, que finalmente pueden recubrirse con una laca.

2. *Formas de dosificación multiparticuladas como gránulos, peletes, minicomprimidos y cápsulas, saquitos y comprimidos fabricados a partir de ellos*

15 Además de las formas de dosificación descritas en 1. denominadas "unitarias" (single-unit), son adecuadas también para el principio activo (I) formas de dosificación multiparticuladas cuya liberación modificada de principio activo se realiza controlada por erosión/difusión. Por el término "formas de dosificación multiparticuladas" se entienden según la invención aquellas
20 formulaciones que consisten, en contraposición con "unitarias" (comprimidos), en varias partículas pequeñas como partículas granuladas, gránulos esféricos (peletes) o minicomprimidos. El diámetro de estas partículas asciende generalmente a entre 0,5 y 3,0 mm, preferiblemente entre 1,0 y 2,5 mm.

La ventaja de estos sistemas multiparticulados en comparación con los
25 "unitarios" consiste en una variabilidad intra- e interindividual del paso gastrointestinal muy notablemente menor, con una variabilidad del perfil plasmático resultante menor y a menudo también una dependencia menor del

alimento (efecto alimento), es decir, menores diferencias después de la toma en un estómago lleno o en ayunas. Los gránulos (peletes) o comprimidos de pequeño formato (minicomprimidos de 3 mm de diámetro máximo) pueden envasarse en cápsulas o preparare como saquitos. Una posibilidad adicional
5 consiste en el procesamiento adicional de comprimidos mayores que, después del contacto con agua/jugo gástrico, liberan los gránulos/peletes primarios mediante disgregación rápida.

Para la fabricación de formas de dosificación farmacéutica multiparticuladas que contienen el principio activo (I) son adecuados en
10 principio todos los coadyuvantes y procedimientos citados en 1.

Preferiblemente, a este respecto, se utiliza como formador de matriz un polímero del grupo de éster de celulosa, especialmente hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una mezcla de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

15 El polímero está contenido en las formas de dosificación farmacéutica según la invención basadas en formas de dosificación multiparticuladas, preferiblemente, en una concentración entre 10 y 99%, especialmente entre 25 y 95%, referida a la masa total de la composición.

El principio activo (I) está contenido en las formas de dosificación
20 farmacéutica según la invención basadas en formas de dosificación multiparticuladas, preferiblemente, en una concentración entre 1 y 30%, referida a la masa total de la composición.

Para la fabricación de peletes que contienen el principio activo (I) en forma cristalina o mayoritariamente cristalina, es especialmente adecuado el
25 procedimiento de extrusión/esferonización, que se describe por ejemplo en

Gandhi, R., Kaul, C.L. Panchagnula, R., "Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms", Pharmaceutical Science & Technology Today, vol. 2, nº 4 (1999), 160-170.

En una forma de realización preferida de la presente invención, las
5 formas de dosificación multiparticuladas contienen el principio activo (I) en forma amorfa y se fabrican a este respecto preferiblemente con ayuda del procedimiento de extrusión en estado fundido.

Las partículas/peletes/minicomprimidos pueden lacarse igualmente, por ejemplo, con dispersiones acuosas como, por ejemplo, dispersión de
10 etilcelulosa (por ejemplo Aquacoat, FMC) o una dispersión de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Además, pueden añadirse a la laca plastificantes y humectantes (por ejemplo, citrato de trietilo o polisorbatos), antiadherentes como, por ejemplo, talco o estearato de magnesio y formadores de poros hidrófilos tales como, por ejemplo,
15 hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona o azúcares. La laca causa esencialmente que después de la administración pueda conseguirse un retardo de la liberación de principio activo durante las primera una a como máximo dos horas.

Además, son adecuados como materiales para la fabricación de una
20 laca sustancias para conseguir resistencia a los jugos gástricos como, por ejemplo, polímeros aniónicos basados en ácido metacrílico (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) o celulosa acetato ftalato.

Son objeto adicional de la presente invención formas de dosificación farmacéutica, preferiblemente cápsulas, saquitos o comprimidos, que contienen
25 las formas de dosificación multiparticuladas anteriormente descritas.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la fabricación de las formas de dosificación farmacéutica multiparticuladas según la invención, en el que se obtiene preferiblemente mediante extrusión en estado fundido un extruido que contiene el principio activo (I) en forma amorfa.

5 En una forma de realización preferida de la presente invención, se fabrica mediante corte de esta hebra extruida, y eventualmente un posterior redondeo, una forma de dosificación multiparticulada de forma peletizada. Los peletes así obtenidos pueden recubrirse a continuación con una laca y envasarse en cápsulas o como saquitos.

10 **3. Sistemas de liberación osmótica**

Otras formas de dosificación adecuadas que liberan el principio activo (I) modificadamente están basadas en sistemas de liberación osmótica. A este respecto, se rodean núcleos, por ejemplo cápsulas o comprimidos, preferiblemente comprimidos, con una membrana semipermeable que presenta
15 al menos un orificio. La membrana permeable al agua es impermeable para los componentes del núcleo, pero permite la entrada en el sistema de agua del exterior por ósmosis. El agua penetrada libera después por la presión osmótica formada el principio activo disuelto o suspendido por el(los) orificio(s) de la membrana. La liberación de principio activo total y la tasa de liberación pueden
20 controlarse esencialmente mediante el grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número y tamaño de los orificios. Las ventajas, aspectos de formulación, formas de uso e informaciones sobre el procedimiento de fabricación se describen, entre otras cosas, 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 (7), 695-708 (2000)
- 5 • 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
- documentos US 4.327.725, US 4.765.989, US 20030161882, EP 1024793.

10 Para el principio activo (I) son adecuados tanto sistemas monocamerales (bomba osmótica elemental) como sistemas bicamerales (sistemas de contrafase). El principio activo (I) puede presentarse en los sistemas osmóticos tanto en forma cristalina, preferiblemente micronizada, como en forma amorfa o en mezclas con proporciones cristalinas y amorfas.

15 La cubierta de los sistemas de liberación de medicamento consiste tanto en el sistema monocameral como en el sistema bicameral en un material permeable al agua impermeable para los componentes del núcleo. Dichos materiales de cubierta son en principio conocidos y se describen por ejemplo en el documento EP-B1-1024793, páginas 3-4, cuya descripción se incluye en

20 la presente memoria como referencia. Según la invención, se utilizan preferiblemente como material de cubierta celulosa acetato o mezclas de celulosa acetato y polietilenglicol.

Puede aplicarse sobre la cubierta en caso necesario una laca, por ejemplo una laca fotoprotectora y/o coloreada. Los materiales adecuados para

25 ello son, por ejemplo, polímeros como poli(alcohol vinílico),

hidroxipropilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa, eventualmente en combinación con plastificantes adecuados como, por ejemplo, polietilenglicol o polipropilenglicol y pigmentos como, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro.

5 ● En el sistema monocameral osmótico, el núcleo contiene preferiblemente:

- 2 a 30% de principio activo (I),
- 20 a 50% de xantano,
- 10 a 30% de un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo,

10 en el que la diferencia hasta 100% se forma eventualmente mediante uno o varios componentes adicionales, que se seleccionan del grupo de polímeros hidrófilos hinchables adicionales, aditivos osmóticamente activos y coadyuvantes farmacéuticos habituales. La suma de los componentes del núcleo asciende a 100% y los datos de % se refieren respectivamente a la
15 masa total del núcleo.

El sistema monocameral osmótico contiene como un componente esencial del núcleo el polímero hidrófilo hinchable con agua xantano. A este respecto, se trata de un heteropolisacárido aniónico que es obtenible comercialmente, por ejemplo, con la referencia Rhodigel® (fabricado por
20 Rhodia). Se presenta en una cantidad de 20 a 50%, preferiblemente de 25 a 40% referida a la masa total de los componentes del núcleo.

Es un componente esencial adicional del núcleo el copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo. Este copolímero es en sí conocido y puede fabricarse con relaciones de mezcla discrecionales de monómeros. El
25 Kollidon® VA64 (fabricado por BASF) usado preferiblemente comercialmente

obtenible es, por ejemplo, un copolimerizado 60:40. Presenta en general un valor medio ponderado del peso molecular Mw, determinado mediante medidas de dispersión de luz, de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000. La cantidad de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo en el núcleo
5 asciende a 10 a 30%, preferiblemente a 15 a 25%, referida a la masa total de componentes del núcleo.

Son polímeros hidrófilos hinchables adicionales eventualmente presentes en el núcleo, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón
10 de sodio, ácidos poliacrílicos o sus sales.

Los aditivos osmóticamente activos adicionales eventualmente presentes en el núcleo son, por ejemplo, todas las sustancias solubles en agua cuyo uso sea inocuo en farmacia como, por ejemplo, los coadyuvantes solubles en agua citados en las farmacopeas o en "Hager" y "Remington Pharmaceutical
15 Science". Especialmente, pueden usarse sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o sustancias orgánicas no iónicas con alta solubilidad acuosa como, por ejemplo, hidratos de carbono, especialmente azúcares, alcoholes de azúcar o aminoácidos. Por ejemplo, pueden seleccionarse los aditivos osmóticamente activos de sales inorgánicas como cloruros, sulfatos,
20 carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos como litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, así como fosfatos, hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos, acetatos, succinatos, benzoatos, citratos o ascorbatos de ellos. Además, pueden usarse pentosas como arabinosa, ribosa o xilosa, hexosas como glucosa, fructosa, galactosa o manosa, disacáridos como
25 sacarosa, maltosa o lactosa o trisacáridos como rafinosa. Se cuentan entre los

aminoácidos solubles en agua glicina, leucina, alanina o metionina. Se usa de forma especialmente preferida según la invención cloruro de sodio. Los aditivos osmóticamente activos están contenidos preferiblemente en una cantidad de 10 a 30%, referida a la masa total de los componentes del núcleo.

- 5 Los coadyuvantes farmacéuticos habituales adicionales eventualmente presentes en el núcleo son, por ejemplo, sustancias tampón como bicarbonato de sodio, aglutinantes como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, lubricantes como estearato de magnesio, humectantes como laurilsulfato de sodio y/o agentes reguladores de flujo como dióxido de
10 silicio de alta dispersión.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la fabricación de un sistema monocameral osmótico según la invención en el que los componentes del núcleo se mezclan entre sí, se granulan eventualmente en húmedo o en seco, a continuación se forman comprimidos y se recubre el
15 núcleo así formado con la cubierta, que se recubre eventualmente de nuevo con una laca fotoprotectora y/o coloreada y se proporcionan uno o varios orificios.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se someten los componentes del núcleo en la fabricación del sistema
20 monocameral osmótico a una granulación en húmedo, ya que esta etapa de procedimiento causa una mejor humectabilidad del núcleo de comprimido, con lo que el flujo gastrointestinal de entrada al núcleo penetra mejor, lo que muchas veces conduce a una liberación más rápida y más completa del principio activo.

- 25 ● En el sistema osmótico bicameral, el núcleo está compuesto por dos

capas, una capa de principio activo y una capa de ósmosis. Se describe con detalle uno de dichos sistemas osmóticos bicamerales en el documento DE 3417113 C2, cuya descripción se incluye en la presente memoria como referencia.

5 La capa de principio activo contiene preferiblemente:

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

10 La capa osmótica contiene preferiblemente:

- 40 a 90% de uno o varios polímeros osmóticamente activos, preferiblemente poli(óxido de etileno) de alta viscosidad (5.000 a 8.000 mPa.s; solución acuosa al 1%, 25°C.
- 10 a 30% de un aditivo osmóticamente activo,

15 en la que la diferencia hasta 100% en las capas individuales se forma independientemente entre sí respectivamente mediante uno o varios componentes adicionales en forma de coadyuvantes farmacéuticos habituales. Los datos de % se refieren respectivamente a la masa total de la capa de núcleo respectiva.

20 En el núcleo del sistema osmótico bicameral pueden usarse los mismos aditivos osmóticamente activos que en el caso anteriormente descrito de sistema monocameral. Se prefiere a este respecto el cloruro de sodio.

 En el núcleo del sistema osmótico bicameral pueden usarse los mismos coadyuvantes farmacéuticos habituales que en el caso anteriormente descrito
25 de sistema monocameral. Se prefieren a este respecto aglutinantes como

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, lubricantes como estearato de magnesio, humectantes como laurilsulfato de sodio y/o agentes reguladores del flujo como dióxido de silicio de alta dispersión, así como un pigmento coloreado como óxido de hierro en una de
5 las dos capas, para diferenciar la capa de principio activo y la de ósmosis.

Es objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la fabricación del sistema osmótico bicameral según la invención, en el que los componentes de la capa de principio activo se mezclan y se granulan, los componentes de la capa de ósmosis se mezclan y se granulan, y a
10 continuación se comprimen ambos gránulos en una prensa de comprimidos bicapa hasta un comprimido bicapa. El núcleo así formado se recubre después con una cubierta, se proporciona a la cubierta en el lado de principio activo uno o varios orificios, y a continuación se recubre eventualmente de nuevo con una laca.

15 En una forma de realización preferida de la presente invención, en la fabricación del sistema osmótico bicameral se granulan en seco tanto los componentes de la capa de principio activo como los componentes de la capa de ósmosis respectivamente, especialmente con ayuda de granulación con rodillo.

20 Según la invención, a causa de las propiedades fisicoquímicas del principio activo (I) se prefieren los sistemas osmóticos bicamerales (sistemas de contrafase), en los que la capa de principio activo y la capa de ósmosis se presentan separadas, por ejemplo y preferiblemente formuladas como comprimidos bicapa. Las ventajas frente a los sistemas osmóticos
25 monocamerales son a este respecto la tasa de liberación más uniforme durante

un periodo de tiempo más largo, así como la posibilidad de reducir el exceso de principio activo necesario condicionado por el sistema.

Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada según la invención.

Es objeto adicional de la presente invención el uso de la forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral con liberación modificada según la invención que contiene el principio activo (I) para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades tromboembólicas arteriales y/o venosas como infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas.

Es objeto adicional de la presente invención el uso de la forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada según la invención, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades, especialmente de enfermedades tromboembólicas arteriales y/o venosas como infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias

Parte experimental
pulmonares o trombosis de venas profundas.

Es objeto adicional de la presente invención el 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) para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral con liberación modificada según la invención.

Es objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas arteriales y/o venosas mediante la administración de una forma de dosificación sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada según la invención.

La invención se ilustrará con detalle a continuación mediante ejemplos de realización preferidos, a los que no está sin embargo limitada. A menos que se indique otra cosa, todos los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso.

A menos que se indique otra cosa, se llevan a cabo los análisis de liberación *in vitro* descritos a continuación según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas). La velocidad de giro del agitador se encuentra a 75 rpm (revoluciones por minuto) en 900 ml de una solución tampón de pH 6,8, que se preparó a partir de 1,25 ml de ácido ortofosfórico, 4,75 g de ácido cítrico monohidratado y 27,46 g de hidrogenofosfato de disodio dihidratado en 10 l de agua. Se añade eventualmente a la solución también $\leq 1\%$ de tensioactivo, preferiblemente laurilsulfato de sodio. Las formulaciones de comprimidos se liberan preferiblemente de un lastre correspondiente a la farmacopea japonesa.

1. Formulaciones de comprimido basadas en sistemas de matriz de erosión

1.1 Comprimidos de matriz de erosión que contienen principio activo (I) cristalino

5	Formulación ejemplar 1.1.1	
	Composición del comprimido en mg/comprimido	
	Principio activo (I) micronizado	25,0 mg
	Celulosa microcristalina	10,0 mg
	Lactosa monohidratada	26,9 mg
10	Hidroxipropilcelulosa, tipo HPC-L (Nisso)	52,0 mg
	Hidroxipropilcelulosa, tipo HPC-M (Nisso)	10,0 mg
	Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa, 15 cp	1,8 mg
15	Polietilenglicol 3.350	0,6 mg
	Dióxido de titanio	<u>0,6 mg</u>
		128,0 mg

Fabricación:

Se disuelve una parte de la hidroxipropilcelulosa de tipo L y el laurilsulfato de sodio en agua. Se suspende en esta solución el principio activo (I) micronizado. Se pulveriza la suspensión así fabricada como líquido de granulación en el marco de una granulación en lecho fluidizado sobre la muestra de celulosa microcristalina, HPC-L y HPC-M y lactosa monohidratada. Después de secar y tamizar (amplitud de malla de 0,8 mm) los gránulos formado, se añade estearato de magnesio y se mezcla. Se comprime la mezcla lista para comprimir así formada hasta comprimidos de 7 mm de diámetro y una

resistencia a la rotura de 50 a 100 N. Se realiza el lacado posterior de los comprimidos con dióxido de titanio, que se suspende en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (15 cp) y polietilenglicol.

Formulación ejemplar 1.1.2

5	Composición de comprimido en mg/comprimido	
	Principio activo (I) micronizado	25,0 mg
	Celulosa microcristalina	10,0 mg
	Lactosa monohidratada	26,9 mg
	Hidroxipropilcelulosa, tipo HPC-L (Nisso)	12,0 mg
10	Hidroxipropilcelulosa tipo HPC-M (Nisso)	50,0 mg
	Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa, 15 cp	1,8 mg
	Polietilenglicol 3.350	0,6 mg
15	Dióxido de titanio	<u>0,6 mg</u>
		128,0 mg

Se realiza la fabricación análogamente a la formulación ejemplar 1.1.1

1.2 Comprimidos de ~~máxima disolución~~ ~~de fundido~~ en principio activo (I) amorfo

Liberación *in vitro* de las formulaciones ejemplares 1.1.1 y 1.1.2:

Tiempo (min)	120	240	480	720	960
Liberación (%)	38	74	94	96	97
1.1.1					
1.1.2	14	32	66	89	98

Procedimiento: Paletas USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8 + laurilsulfato de sodio al 0,5%, lastre JP.

Formulación ejemplar 1.2

5 Composición de los comprimidos en mg/comprimido

Principio activo (I) micronizado	30,0 mg
Hidroxipropilcelulosa, tipo HPC-M (Nisso)	210,0 mg
Xilitol	<u>60,0 mg</u>
	300,0 mg

Comprimidos	A	B	C
Extruido en estado fundido, molido	300,0 mg	300,0 mg	300,0 mg
Manitol (Pearitol, Roquette)	195,0 mg	100,0 mg	-
Hidroxipropilcelulosa (tipo HPC-L, Nisso)	-	-	95,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cp)	-	95,0 mg	-
Celulosa microcristalina	50,0 mg	-	-
Dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil 200, Degussa)	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de magnesio	<u>2,5 mg</u>	<u>2,5 mg</u>	<u>2,5 mg</u>
	550,0 mg	500,0 mg	400,0 mg

Fabricación:

Se mezclan principio activo (I) micronizado, hidroxipropilcelulosa y xilitol y se procesan en un extrusor de dos hélices (Leistritz Micro 18 PH) con tobera de salida de 2 mm de diámetro. Se extruye la mezcla a una temperatura de 195°C (medida en la tobera de salida). Se corta la hebra extruida en trozos de 1 a 2 mm de tamaño y a continuación se muelen en un molino por rebotamiento.

Después de tamizar (0,63 mm), se mezclan los coadyuvantes adicionales (véase la tabla anterior) del extruido molido y se comprime esta mezcla hasta comprimidos de formato oblongo de 15 x 7 mm (A + B) o bien 14 x 7 mm (C).

Liberación *in vitro* de las formulaciones 1.2 A a C:

Tiempo (min)	240	480	720	1440
Liberación (%)	30	63	83	95
A				
B	27	56	77	99
C	23	45	64	98

Procedimiento: Paletas USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8, lastre JP.

Un comprimido de liberación rápida convencional que presenta la misma cantidad de principio activo de 30 mg de principio activo (I) por comprimido en forma cristalina micronizada, consigue en condiciones iguales sólo una liberación incompleta de principio activo: después de 4 a 6 horas, se alcanza una meseta de únicamente aprox. 33% de liberación de principio activo. En comparación con esto, la liberación de principio activo prácticamente completa de las formulaciones de extruido A-C en el medio de liberación exento de tensioactivos muestra una muy clara elevación de la solubilidad del principio activo (I). Esto podía alcanzarse mediante la transformación del principio activo (I) en el estado amorfo mediante el procedimiento de extrusión en estado fundido.

2. Fabricaciones multiparticuladas

2.1 Minicomprimidos que contienen principio activo (I) cristalino

Formulación ejemplar 2.1

Composición de comprimido en mg/minicomprimido

Principio activo (I) micronizado	0,50 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF, Hercules)	5,91 mg
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nisso)	0,04 mg

Laurilsulfato de sodio	0,01 mg
Estearato de magnesio	<u>0,04 mg</u>
	6,50 mg

Fabricación:

- 5 Se granula hidroxipropilcelulosa Klucel HXF con una suspensión acuosa de principio activo (I) e hidroxipropilcelulosa de tipo HPC-L y laurilsulfato de sodio. Después de secar y tamizar los gránulos formados, se añade estearato de magnesio y se mezcla. La mezcla lista para comprimir así obtenida se comprime en minicomprimidos de 2 mm de 6,5 mg. La liberación de una
- 10 cantidad de los minicomprimidos (50 unidades) equivalente a 25 mg de principio activo (I) se indica a continuación:

Liberación *in vitro* de la formulación 2.1:

Tiempo (min)	240	480	720	1200
Liberación (%)	14	31	52	89

Procedimiento: Paletas USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8 + laurilsulfato de sodio al 0,5%.

15 **2.2 Peletes que contienen principio activo (I) amorfo**

Formulación ejemplar 2.2.1

Composición en mg por 30 mg de dosis individual de principio activo (I)

	Extruido en estado fundido	
	Principio activo (I) micronizado	30,0 mg
20	Hidroxipropilcelulosa, tipo Klucel HXF (Hercules)	510,0 mg
	Xilitol	<u>60,0 mg</u>
		600,0 mg

	Cubiertas de laca	
	Hidroxipropilmetilcelulosa, 3 cp	15,0 mg

	Estearato de magnesio	6,9 mg
	Dispersión al 30% de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	126,0 mg*
	Polisorbato 20	<u>0,3 mg</u>
5		60,0 mg**

*corresponde a 37,8 mg de sustancia de lacado seca

**sustancia de lacado seca

Fabricación:

- Se mezclan principio activo (I) micronizado, hidroxipropilcelulosa y xilitol.
- 10 Se procesan 1,5 kg de esta mezcla en un extrusor de doble hélice (Leistritz Micro 18 PH) con una tobera de salida de 2 mm de diámetro. Se extruye la mezcla a una temperatura de 200°C (medida en la tobera de salida). Se corta la hebra extruida obtenida en trozos de 1,5 mm de tamaño. Después de tamizar para separar la parte fina, se lacan los peletes en un lecho fluidizado. Para ello,
- 15 se pulveriza sobre las partículas una dispersión acuosa de lacado compuesta por los componentes anteriormente descritos y una proporción de sólidos del 20%. Después de secar y tamizar, puede realizarse el envasado de los peletes, por ejemplo en botellas de vidrio, saquitos o cápsulas de gelatina dura.

Formulación ejemplar 2.2.2

20	Composición en mg por 30 mg de dosis individual de principio activo (I)	
	Extruido en estado fundido	
	Principio activo (I) micronizado	30,0 mg
	Hidroxipropilcelulosa, tipo Klucel HXF (Hercules)	<u>570,0 mg</u>
		600,0 mg
25	Cubiertas de laca	
	Hidroxipropilmetilcelulosa, 3 cp	15,0 mg

- Estearato de magnesio6,9 mg
- Dispersión al 30% de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) 126,0 mg*
(Eudragit NE 30 D, Röhm, Degussa)
- Polisorbato 200,3 mg
- 560,0 mg**

*corresponde a 37,8 mg de sustancia de lacado seca

**sustancia de lacado seca

Fabricación: análoga a 2.2.1

Se describe ciertamente un proceso/procedimiento similar para la
10 fabricación de preparados de liberación retardada multiparticulados en el
documento EP 1113787, pero con la diferencia de que en los ejemplos 2.2.1 y
2.2.2. aquí descritos el principio activo (I) se transforma en la forma amorfa
debido a parámetros de proceso adecuados. Así, se consigue especialmente
un aumento de la solubilidad del principio activo:

15 Liberación *in vitro* de las formulaciones 2.2.1 y 2.2.2

Tiempo (min)	240	480	720	1440
Liberación (%)	34	69	91	95
3.2.1				
3.2.2	30	57	08	94

Procedimiento: Paletas USP, 75 rpm, 900 ml de tampón fosfato pH 6,8.

Las formas de dosificación que contienen el principio activo (I) en forma
cristalina consiguen sólo una liberación de aprox. 33% en iguales condiciones
(véase también la discusión de los resultados de liberación de la formulación
20 ejemplar 1.2).

3. Sistemas osmóticos

Ejemplos

3.1 Sistema monocameral que contiene principio activo (I) cristalino**Formulación ejemplar 3.1**

Composición de comprimidos en mg/comprimido (contenido declarado= 30 mg/comprimido)

5	Núcleo	
	Principio activo (I) micronizado	36,0 mg
	Goma xantana (Rhodigel TSC, Rhodia)	100,0 mg
	Copolividona (Kollidon VA 64, BASF)	55,0 mg
	Cloruro de sodio	55,0 mg
10	Bicarbonato de sodio	17,5 mg
	Carboximetilalmidón de sodio	23,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	10,0 mg
	Laurilsulfato de sodio	0,5 mg
	Dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil 200, Degussa)	1,5 mg
15	Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		300,0 mg
	Cubierta (membrana osmótica)	
	Acetato de celulosa	19,95 mg
	Polietilenglicol 400	<u>1,05 mg</u>
20		21,00 mg

Fabricación:

- Se mezclan goma xantana, copolividona, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y carboximetilcelulosa de sodio y a continuación se granulan en húmedo con una suspensión acuosa de principio activo (I) e
- 25 hidroxipropilmetilcelulosa. Después de secar y tamizar, se mezclan Aerosil y estearato de magnesio y se comprime la mezcla lista para comprimir así

obtenida hasta comprimidos de 8 mm de diámetro. Se recubren los núcleos de comprimido con una solución acetónica de celulosa acetato y polietilenglicol y se secan. A continuación, se realizan en cada comprimido dos orificios de 1 mm de diámetro cada uno mediante un taladro manual.

5 Liberación *in vitro* de la formulación ejemplar 3.1

Tiempo (min)	240	480	720	1440
Liberación (%)	21	54	72	90

Procedimiento: Paletas USP,100 rpm, 900 ml de tampón fosfato, H 6,8 + laurilsulfato de sodio al 1,0%, lastre JP.

3.2 Sistema bicameral que contiene principio activo (I) cristalino

Formulación ejemplar 3.2

- 10 Composición de comprimidos en mg/comprimido (contenido declarado= 30 mg/comprimido)

Núcleo

Capa de principio activo

	Principio activo (I) micronizado	33,0 mg
15	Hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	8,2 mg
	Poli(óxido de etileno)*	122,2 mg
	Dióxido de silicio de alta dispersión (Aerosil 200, Degussa)	1,3 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,8 mg</u>
		165,5 mg
20	<u>Capa de ósmosis</u>	
	Hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	4,1 mg
	Cloruro de sodio	23,9 mg
	Poli(óxido de etileno)**	52,9 mg
	Rojo de oxido de hierro	0,8 mg

Estearato de magnesio	0,2 mg
	81,9 mg
Cubierta (membrana osmótica)	
Celulosa acetato	29,07 mg
5 Polietilenglicol 400	1,53 mg
	30,60 mg

- * Viscosidad en solución acuosa al 5% (25°C): 40-100 mPa.s
- ** Viscosidad en solución acuosa al 1% (25°C): 5.000-8.000 mPa.s

Fabricación:

- 10 Se mezclan los componentes de la capa de principio activo y se granulan en seco (granulación con rodillo). Se mezclan igualmente los componentes de la capa de ósmosis y se granulan en seco (granulación con rodillo). Se comprimen en una prensa de comprimidos bicapa ambos gránulos hasta un comprimido bicapa (diámetro 8,7 mm). Se recubren los comprimidos
- 15 con una solución acetónica de celulosa acetato y polietilenglicol y se secan. A continuación, se realiza en cada comprimido por la parte de principio activo un orificio de 0,9 mm de diámetro mediante un taladro manual.

Liberación *in vitro* de la formulación ejemplar 3.2

Tiempo (min)	240	480	720	1200
Liberación (%)	21	54	81	99

Procedimiento: Paletas USP, 100 rpm, 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8 +

- 20 laurilsulfato de sodio al 1,0%, lastre JP.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I) con liberación modificada, caracterizada porque libera un 80% del principio activo (I) durante un intervalo de tiempo de 2 a 24 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas).
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de tiempo de 4 a 20 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (paletas).
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el principio activo (I) se presenta en forma cristalina.
4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3, que contiene el principio activo (I) en forma micronizada.
5. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 4, que contiene el principio activo (I) en forma hidrofílica.
6. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

7. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el principio activo (I) se amorfizó mediante extrusión en estado fundido.
- 5 8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque se utiliza como polímero en la extrusión en estado fundido hidroxipropilcelulosa (HPC), ascendiendo la proporción de HPC en el extruido en estado fundido al menos a 50%, y presentándose el principio activo (I) en el extruido en estado fundido en una concentración de 1 a 20%.
- 10 9. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque se añade al menos una sustancia farmacéuticamente adecuada en una concentración de 2 a 40% para reducir la temperatura de fusión del principio activo (I).
- 15 10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque el aditivo farmacéuticamente adecuado para la reducción de la temperatura de fusión es un alcohol de azúcar.
- 20 11. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, basada en un sistema de matriz de erosión.
- 25 12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

13. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 11 ó 12, que contiene hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como formadores de matriz hidrófilos.

5

14. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque el principio activo (I) está contenido en una concentración entre 1 y 50%.

10

15. Procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque, con la ayuda de extrusión en estado fundido, se fabrica un extruido que contiene el principio activo (I) que se muele, se mezcla con coadyuvantes de formación de comprimidos adicionales y a continuación se comprime hasta comprimidos mediante formación directa de comprimidos.

15

16. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según una de las reivindicaciones 1 ó 2.

20

17. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según la reivindicación 16, caracterizada porque el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

25

18. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según una de las reivindicaciones 16 ó 17, que contiene hidroxipropilcelulosa como formador

de matriz hidrófilo.

19. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según la reivindicación 18, caracterizada porque contiene hidroxipropilcelulosa como
5 formador de matriz hidrófilo en una concentración entre 10 y 99%.

20. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según una de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizada porque el principio activo (I) está contenido en una concentración entre 1 y 30%.

10

21. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según una de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizada porque el diámetro de partícula asciende a entre 0,5 y 3,0 mm.

15 22. Forma de dosificación farmacéutica multiparticulada según la reivindicación 21, caracterizada porque el diámetro de partícula asciende a entre 1,0 y 2,5 mm.

20 23. Forma de dosificación farmacéutica que contiene formas de dosificación farmacéutica multiparticuladas según una de las reivindicaciones 16 a 22.

24. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23 en forma de una cápsula, un saquito o un comprimido.

25

25. Procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada como se define en una de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizado porque se fabrica mediante extrusión en estado fundido de una hebra extruida que contiene principio activo (I) que se corta.

5

26. Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque tras el corte de la hebra extruida se redondean los cuerpos de moldeo obtenidos.

10

27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 ó 26, caracterizado porque los cuerpos de moldeo obtenidos se lacan.

28. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 ó 2 basada en un sistema de liberación osmótica.

15

29. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 28, caracterizada porque el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

30. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 28 ó 29, compuesta por un sistema osmótico monocameral que comprende un núcleo que contiene

- 2 a 30% de principio activo (I),
- 20 a 50% de xantano,
- 25 • 10 a 30% de un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo,

así como una cubierta compuesta por un material permeable al agua impermeable para los componentes del núcleo con al menos un orificio.

31. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 30,
5 que contiene adicionalmente en el núcleo cloruro de sodio como aditivo osmóticamente activo.

32. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 30 ó 31, caracterizada porque la cubierta está compuesta por
10 celulosa acetato o una mezcla de celulosa acetato y polietilenglicol.

33. Procedimiento para la fabricación de un sistema osmótico monocameral como se define en una de las reivindicaciones 30 a 32, caracterizado porque los componentes del núcleo se mezclan conjuntamente,
15 se granulan y se forman comprimidos, el núcleo así formado se recubre con una cubierta y finalmente se proporciona al núcleo uno o varios orificios.

34. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 28 ó 29, compuesta por un sistema osmótico bicameral que
20 comprende

un núcleo con una capa de principio activo, que contiene

- 1 a 40% de principio activo (I),
- 50 a 95% de uno o varios polímeros osmóticamente activos,

y una capa de ósmosis que contiene

- 25
- 40 a 90% de uno o varios polímeros osmóticamente activos,

- 10 a 40% de un aditivo osmóticamente activo,

así como una cubierta compuesta por un material permeable al agua impermeable para los componentes del núcleo con al menos un orificio.

5 35. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 34, que contiene en el núcleo en la capa de principio activo poli(óxido de etileno) con una viscosidad de 40 a 100 mPa.s (solución acuosa al 5%, 25°C) como polímero osmóticamente activo, y en el núcleo en la capa de ósmosis poli(óxido de etileno) con una viscosidad de 5.000 a 8.000 mPa.s (solución acuosa al 1%,
10 25°C) como polímero osmóticamente activo.

36. Forma de dosificación farmacéutica según una de las reivindicaciones 34 ó 35, caracterizada porque la cubierta está compuesta por celulosa acetato o una mezcla de celulosa acetato y polietilenglicol.
15

37. Procedimiento para la fabricación de un sistema osmótico bicameral como se define en las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado porque

- los componentes de la capa de principio activo se mezclan y se granulan y
- 20 • los componentes de la capa de ósmosis se mezclan y se granulan,
- a continuación se comprimen en una prensa de comprimidos bicapa ambos gránulos hasta un comprimido bicapa,
- el núcleo así formado se recubre después con la cubierta, y
- se proporciona a la cubierta por la parte de principio activo uno o varios
25 orificios.

90

38. Medicamento que contiene una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral con una liberación modificada del principio activo (I) como se define en la reivindicación 1.

5

39. Uso de una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada como se define en la reivindicación 1 para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades.

10

40. Uso de una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada como se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades.

15

41. Uso según la reivindicación 39 ó 40 para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

20

42. Uso según la reivindicación 41 para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas.

25

43. Uso de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica como se define en la reivindicación 1.

5

44. Procedimiento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas mediante la administración de una forma de dosificación farmacéutica sólida administrable por vía oral que contiene el principio activo (I) con liberación modificada como se define en la

10 reivindicación 1.

**Formas de dosificación farmacéutica sólidas administrables por vía oral
con liberación modificada**

Resumen

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas administrables por vía oral que contienen 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida con liberación modificada, así como a procedimientos para su fabricación, a su uso como medicamentos, a su uso para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el
- 10 tratamiento de enfermedades, así como a su uso para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de enfermedades.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013337A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1 May 2003 (2003-05-01) cited in the application claims 1-14	1-44
A	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application page 15, right-hand column, paragraph 3; claims 7,9-15	1-44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2006

Date of mailing of the international search report

04/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013337

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEINZ CORINNA ET AL: "Metabolism and distribution of (14C)BAY 59-7939 - An oral, direct factor Xa inhibitor - In rat, dog and human" DRUG METABOLISM REVIEWS, vol. 36, no. Suppl. 1, August 2004 (2004-08), page 98, XP009063377 & 7TH INTERNATIONAL MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS; VANCOUVER, BC, CANADA; AUGUST 29-SEPTEMBER 02, 2004 ISSN: 0360-2532 the whole document	1-44
A,P	KUBITZA ET AL: "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 78, no. 4, October 2005 (2005-10), pages 412-421, XP005127187 ISSN: 0009-9236 the whole document	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/013337**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 39, 41, 42 and 44 relate to a method for treatment of the human or animal body the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT



Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013337

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035133 A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
		CA 2464290 A1	01-05-2003
		CN 1575189 A	02-02-2005
		DE 10152460 A1	08-05-2003
		EE 200400080 A	16-08-2004
		EP 1439869 A1	28-07-2004
		HR 20040456 A2	30-06-2005
		HU 0401760 A2	28-12-2004
		JP 2005506151 T	03-03-2005
		MA 26341 A1	01-10-2004
		MX PA04003755 A	23-07-2004
		NO 20041984 A	13-05-2004
		NZ 532443 A	25-11-2005
		US 2005064006 A1	24-03-2005
		ZA 200402989 A	20-04-2005
US 2003153610 A1	14-08-2003	AT 289605 T	15-03-2005
		AJ 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		ZA 200204188 A	27-05-2003

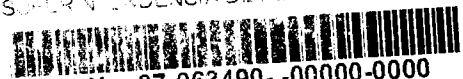
98
77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 49,059
FECHA : JUNIO 20 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063490- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:51:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Val. 11 PATENTE Y Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VT. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800363	19/06/2007	48,912,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

EN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 046 1



No. 07-063490- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:51:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Junio 22/07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia