



No. 08-034001- -00004-0000

Fecha: 2010-04-30 16:46:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 330 COMUNICACIÓN

Folios: 9

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Muellerstrasse 178 13353 Berlin Alemania Domicilio: Berlin Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>08.034.001</u> Clase: <u>A61K.009/016</u> Título del invento: FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO ACTIVO.	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Informo a ese Despacho que el solicitante de la presente solicitud de patente cambió de nombre de BAYER HEALTHCARE AG , con domicilio en 51368 Leverkusen, Alemania por BAYER SCHERING PHARMA AG con domicilio en Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania. Por lo tanto solicito efectuar la anotación del mencionado cambio de nombre en los libros de la Propiedad Industrial y tener en cuenta al momento de la expedición del Título de patente que la solicitante es BAYER SCHERING PHARMA AG .	
6	Comprobante de pago No. <u>10-29.915</u> Fecha: <u>20 de abril de 2010</u>	
7 Anexos	☒ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por	

- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Documento en donde consta la solicitud de cambio de nombre. Solicito respetuosamente a Usted tener en cuenta que la copia auténtica de este documento fue presentada en el expediente 08.030.778 radicado ante Su Despacho hoy 30 de abril de 2010, por lo tanto ya reposa en sus archivos, para que sobre este documento se efectué el cambio de nombre solicitado para el presente asunto.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia de Paéz
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/1 (we), the undersigned

Bayer Schering Pharma AG

domiciliado (s)

en/of

Muellerstrasse 178, 13353 Berlin

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

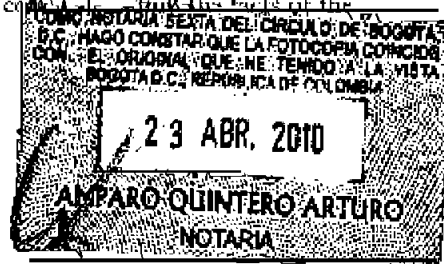
© CAVELIER ABOGADOS

REPRESENTATION

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, submit the facts of the



admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 16th day of February 2010

En/in Luxembourg

Por/by Maryse Heirend (authorized signatory)

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.*

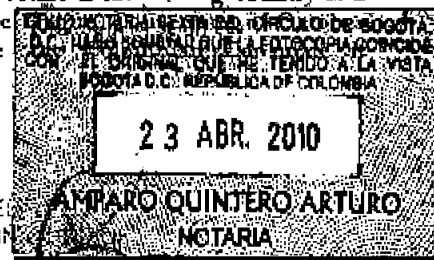
In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



THE UNDERSIGNED
CERTIFIES THE SIGNATURE

DES. MARYSE HEIREND

Luxembourg, on 22 02 2010



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
 es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
 de la compa a _____, sociedad que
 actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de
 que la dirección de dicha compa a es _____ y que el signatario
 tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
 documentos respectivos y de todo ello da fe.
 Dado y firmado en _____

El _____

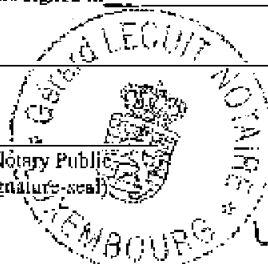
NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
 of Maryse Heirend
 is authentic, that the signatory currently acts in the position of
an authorized signatory
 of the company Bayer Schering Pharma AG
 , a company currently existing and organized under the laws of Germany
 , that the address is Muellerstrasse 178, 13353 Berlin
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 corresponding documents.
 Given and signed in _____

On _____

El Notario Público - The Notary Public
 (Firma-sello) (Signature-seal)



Luxembourg, 22/5/2010

[Handwritten signature]

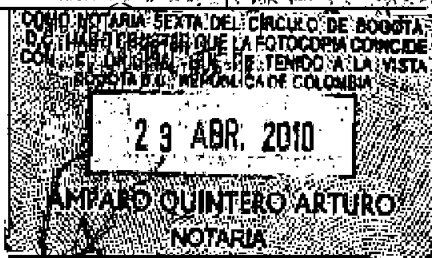
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

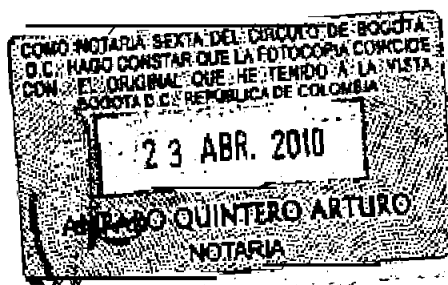
1. Country: _____
 This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

Certified

5. at _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____ 10. Signature _____



7



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 228/2010-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, LLEVA SELLO FIRMA DE HELENA URIRE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGUN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACION OTORGADO POR **BAYER SCHERING PHARMA AG.**, CON DOMICILIO EN MUELLERSTRASSE 178, 13353 BERLIN, A CAVELIER ABOGADOS

DADO Y FIRMADO EL 16 DE FEBRERO DE 2010 EN LUXEMBURGO

POR MARYSE HEIREND (FIRMA AUTORIZADA)

FIRMADO: ILEGIBLE.

EL SUSCRITO NOTARIO CERTIFICA LA FIRMA DE MARYSE HEIREND

LUXEMBURGO, 22 DE FEBRERO 2010

FIRMADO: GERARD LECUIT, NOTARIO EN LUXEMBURGO

HAY SELLO.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

EL INFRASCRITO NOTARIO CERTIFICA QUE LA FIRMA DE MARYSE HEIREND ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE FIRMANTE AUTORIZADA DE LA SOCIEDAD **BAYER SCHERING PHARMA AG**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE ALEMANIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑIA ES MÜLLERSTRASSE 178 IN 13353 BERLIN, ALEMANIA Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

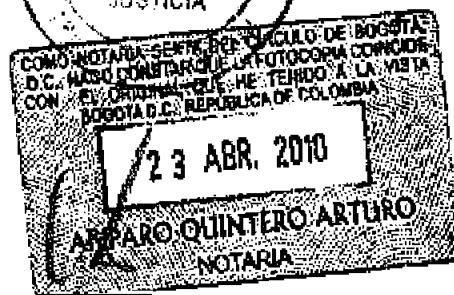
TODOS LOS HECHOS ANTERIORES LE CONSTAN POR HABER EXAMINADO LOS DOCUMENTOS RESPECTIVOS Y DE TODO ELLO DA FE

DADO Y FIRMADO EN LUXEMBURGO, 22 DE FEBRERO DE 2010

FIRMADO: GERARD LECUIT, NOTARIO EN LUXEMBURGO.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Heirend



TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 228/2010-

GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

APOSTILLE

(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
EI PRESENTE INSTRUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR: LECUIT GERARD
3. EN SU CONDICIÓN DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE: LA OFICINA NOTARIAL DE LUXEMBURGO

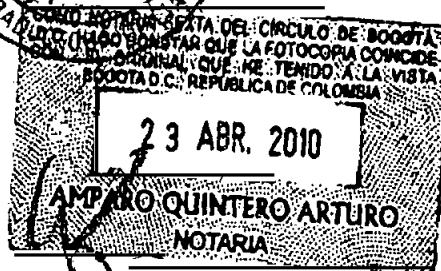
CERTIFICADO

5. EN LUXEMBURGO
6. EL 25 DE FEBRERO DE 2010
7. POR: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
8. BAJO EL NO. **1001100225464979**
9. SELLO/ESTAMPILLA: GRAN DUCADO DE LUXEMBURGO
10. FIRMA: JOE PUNDEL, FUNCIONARIO DE LA OFICINA DE PASAPORTES, VISAS Y LEGALIZACIONES.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA.URIBE DELEMOINE



7

RECEPCION
RESPUESTA
DEL TEXTO

214944
Alejo Tom
CUBA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESERENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 ABR 12 A 11:02

JEFE DE RELACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

23 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Expediente No. : 08 034.001

Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG

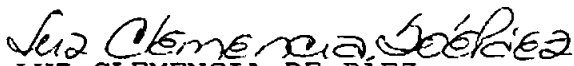
Yo, CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por el solicitante arriba mencionado confiero poder a las doctoras LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, NIDIA OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá, para realizar la inscripción del cambio de nombre de la sociedad BAYER HEALTHCARE AG a BAYER SCHERING PHARMA AG dentro del expediente de la referencia.

Las apoderadas quedan facultadas para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señora Directora,


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO
C.C. No. 19.066.425 de Bogotá

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. N° 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Comparecieron:

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

x *[Signature]*



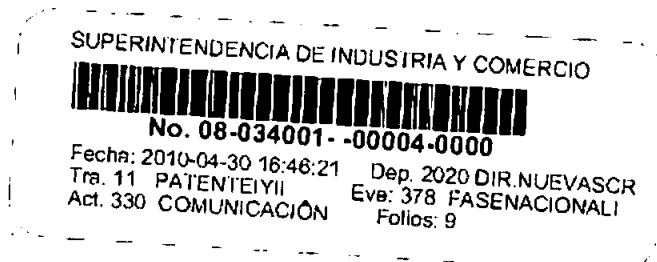
Luz Clemencia Ochoa
TP #23555



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

417 : 200176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 29,915
FECHA : ABRIL 20 DE 2010



CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175527354	19/04/2010	56,517,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	114,000.00
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	228,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010-15846-845-002-A

PET

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034001- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:47:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

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

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
Dirección: **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Nacionalidad o domicilio: **LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Lugar de Constitución:
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
Dirección: **Avda. Carrera 24 No. 37-31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA**
Teléfono: **2444096** Fax: **2442496**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BENKE, KLAUS**
Dirección: **Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach, ALEMANIA**
Nacionalidad o Domicilio: **ALEMAN**

6

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009178

Fecha 21-09-06

Publicación Internacional No. WO2007/039122 A2

Fecha: 12-04-07

6

Título (54)

**FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON
LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO ACTIVO**

7

Clasificación internacional (51) _____

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

04/10/2005

(31) Número de Solicitud

102005047561.2

9

Comprobante de pago No

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2

10

ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional 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 cm.



De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones



Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción



Publicación Internacional No. WO2007/039122 A2

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 07 December 2006 (07.12.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 21 September 2006 (21.09.2006) Priority date (day/month/year) 04 October 2005 (04.10.2005)
Applicant's or agent's file reference BHC051110-WO	
International application No. PCT/EP2006/009178	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 October 2005 (04.10.2005)	10 2005 047 561.2	DE	20 November 2006 (20.11.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yolaine Cussac Facsimile No. +41 22 338 70 80 Telephone No. +41 22 338 90 12
---	---

d

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP2006/009178

International filing date: 21 September 2006 (21.09.2006)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2005 047 561.2
Filing date: 04 October 2005 (04.10.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 20 November 2006 (20.11.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in
compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

3

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**Prioritätsbescheinigung
DE 10 2005 047 561.2
über die Einreichung einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2005 047 561.2

Anmeldetag: 04. Oktober 2005

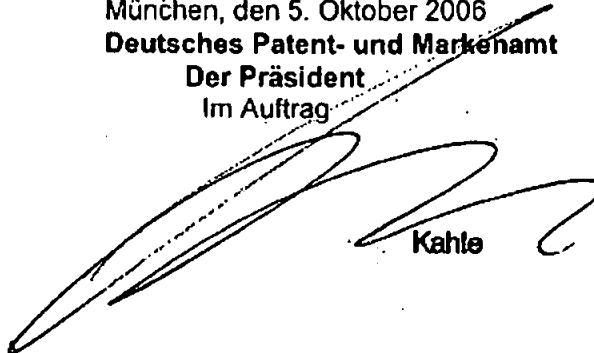
Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG,
51368 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Oktober 2006
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Kahle

A 9161
03/00
EDV-L

Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstoff-freisetzung

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 in amorpher Form
5 enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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.

10 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thrombo-
embolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die
15 Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasser-

20 löslichkeit (ca. 7 mg/L; 25 °C) und der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird.

In WO 2005/060940 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I)
25 in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP (United States Pharmacopeia)-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die Wirkstoff (I) in amorpher amorpher Form enthalten, eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch

gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthält und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden. Die weiteren Bedingungen dieser in vitro Freisetzungsuntersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode sind im experimentellen Teil
5 beschrieben. Die freizusetzende Menge von 80 % des Wirkstoffes (I) bezieht auf die in der Darreichungsform enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I).

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form in einer Menge, bezogen auf die enthaltene
10 Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt.

15 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %,
20 besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisiertem Wirkstoff (I) in der Modifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-
25 Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Modifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum
30 von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine

mittlere Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate eingesetzt werden.

Zur Amorphisierung von Wirkstoffen bzw. zur Stabilisierung amorpher Wirkstoffe in Formulierungen sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstellmethoden möglich. Häufig werden die Lösemethode, das Schmelzverfahren oder eine Kombination dieser beiden Verfahren eingesetzt [Chiou, W.L.; Riegelman, S., „Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems“, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J. L., „The Current Status of Solid Dispersions“, Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., „Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III: Drug delivery systems containing the drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization“, Pharmazeutische Industrie 67, Nr. 5 (2005), 583-591].

Für den kristallinen Wirkstoff (I) in der Modifikation I ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da dieser nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen verwendet werden müssen.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) bzw. zur Stabilisierung des amorphen Zustandes des Wirkstoffes (I) in den pharmazeutischen Zubereitungen ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

Für das Schmelzverfahren geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Harnstoff, Citronensäure, Stearinsäure, Zucker, Zuckeralkohole wie beispielsweise Mannitol oder Xylitol und hydrophile Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykole (PEG), Polyethylenoxide, Polyoxethylenglykole, Polyoxypolypropylen-Blockcopolymer und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Hydroxypropylcellulose (HPC), gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Gemische dieser Hilfsstoffe. Bevorzugt Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole, Gemische von Polyethylenglykolen und Gemische von einem oder mehreren Polyethylenglykolen mit einem oder mehreren anderen geeigneten Hilfsstoffen, besonders bevorzugt Polyethylenglykole und Gemische von Polyethylenglykolen, insbesondere Polyethylenglykole. Der Wirkstoff (I) wird dem

geschmolzenen Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffgemisch zugegeben und die Temperatur so weit erhöht, bis eine klare Schmelze vorliegt oder der Wirkstoff (I) und der/die Hilfsstoff(e) werden zunächst gemischt und anschließend geschmolzen. Nach dem Aufschmelzen wird abgekühlt und anschließend zerkleinert, so dass vorzugsweise ein Pulver oder Granulat vorliegt, das man auch als „feste Lösung“ bezeichnen kann. Alternativ kann die Schmelze nach Zerkleinerung beispielsweise auch in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden, gegebenenfalls nach Zumischung geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Schmelzverfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau während des Schmelzprozesses pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet. Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230 °C des Wirkstoffes (I) in der Modifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Schmelze, vor.

Besonders bevorzugt zur Herstellung von Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsformen ist das Schmelzextrusionsverfahren [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].

Auch bei diesem Herstellverfahren ist durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form wird bevorzugt in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglykol, Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymer, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder von Gemischen verschiedener Polymere durchgeführt. Bevorzugt ist das Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist das Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 40 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung und oder Stabilisierung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur Reduzierung des Wirkstoffschmelzpunktes bzw. als Weichmacher des Polymers zuzusetzen, um die Verarbeitung zu erleichtern und den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern.

Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 0.2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyethylenglykol, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxid, Polyoxymethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

Das beispielsweise durch Schmelz- bzw. Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende Produkt kann unterschiedlich weiterverarbeitet werden:

Es kann beispielsweise zerkleinert werden und als Pulver oder Granulat verabreicht werden, gegebenenfalls nach Abfüllung als Sachet oder in Kapseln. Dabei können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe zugesetzt werden wie beispielsweise Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Adsorbentien, Netzmittel, Aromen und Farbstoffe.

Weiterhin kann das Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende Produkt zu Tablettenformulierungen weiterverarbeitet werden. Dazu kann es geschnitten, gemahlen und mit üblichen Tablettierhilfsstoffen wie Füllstoffen und Trockenbindemitteln (beispielsweise Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol, Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrin), Zerfallsförderern/Sprengmittel (beispielsweise Carboxymethylcellulose, Croscarmellose

- (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke, Reisstärke oder Kartoffelstärke), Schmier-, Gleit-, und Fließregulierungsmitteln wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearylfumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat, Adsorbentien, Aromen und Farbstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst und diese gegebenenfalls anschließend noch lackiert werden. Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farblack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxiden. Bei den Tabletten handelt es sich vorzugsweise um schnell zerfallende Tabletten mit einer Zerfallszeit von maximal 30 Minuten.
- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung, wobei vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzverfahrens, ganz besonders bevorzugt mit Hilfe der Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende feste Lösung bzw. Extrudat hergestellt wird, welche(s) dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und in Kapseln oder als Sachet
- 20 abgefüllt werden oder mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsmitteln (s.o.) gemischt und anschließend vorzugsweise mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können.
- Weiterhin kann das durch Schmelzverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende Produkt in Form multipartikulärer Darreichungsformen hergestellt werden. Unter dem
- 25 Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die aus mehreren kleinen Partikeln wie beispielsweise sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel von 0.5 bis 3.0 mm. Die geschnittenen und ausgerundeten Extrudate oder kleinformatigen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können gegebenenfalls lackiert werden und in Kapseln
- 30 abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend amorphen Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den amorphen Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-niethyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller

5 Wirkstofffreisetzung.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Experimenteller Teil

Die in vitro Freisetzungsuntersuchungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 mL einer Acetatpufferlösung von pH 4,5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetattri-hydrat und 16.6 mL Eisessig in 10 L Wasser.

Die Untersuchungen erfolgen dabei unter sink- oder non-sink-Bedingungen.

Sink-Bedingungen: Die Löslichkeit des Mediums für Wirkstoff wird durch Zusatz von Tensid, vorzugsweises Natriumlaurylsulfat, so eingestellt, dass sie um den Faktor 3 bis 10 höher ist als die Sättigungslöslichkeit der zu prüfenden Wirkstoffdosis.

Non-sink-Bedingungen: Die Untersuchungen zur Überprüfung der Übersättigung (Löslichkeitserhöhung) erfolgen ohne Zusatz eines Tensids und mit einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I).

Die im folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsuntersuchungen wurden wie beschrieben unter non-sink-Bedingungen durchgeführt.

Vergleichsformulierungen:

Zur Verdeutlichung des Übersättigungsverhaltens der Beispielformulierungen 1 bis 6 (s. u.) wurden die in vitro Freisetzungen unter non-sink-Bedingungen des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Modifikation I sowie einer schnell freisetzenden, durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tablettenformulierung enthaltend mikronisierten kristallinen Wirkstoff in der Modifikation I bestimmt.

Vergleichformulierung J.1

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten ($X_{30} = 4 \mu\text{m}$; $X_{90} = 10 \mu\text{m}$) kristallinen Wirkstoffes in der Modifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	23	34	41	44

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Vergleichsformulierung 1.2

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) einer Tablettenformulierung enthaltend 10 mg mikronisierten kristallinen Wirkstoff in der Modifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg durch Applikation von 2 Tabletten je Vessel:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	46	50	52	52

5

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Bei der Tablettenformulierung handelte es sich um die in WO 2005/060940 im experimentellen Teil unter Ziffer 5.1 hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellung beschriebene Tablette B, die anschließend noch lackiert worden ist mit folgender Zusammensetzung des Lacks (in mg/Tablette):

- 10
- | | |
|------------------------------------|----------|
| Hydroxypropylmethylcellulose 15 cp | 1.5 mg |
| Polyethylenglykol 3.350 | 0.5 mg |
| Titandioxid | 0.485 mg |
| Eisenoxid rot | 0.015 mg |

Beispielformulierung 1:

- 15
- Wirkstoffschmelze in PEG 6000 enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	200 g
Polyethylenglykol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

Herstellung:

- 20
- Polyethylenglykol wird in einem heizbaren Reaktionsgefäß mit Rührer und Temperaturfühler geschmolzen. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 210 °C wird der mikronisierte Wirkstoff (I) zugegeben und weiter geheizt. Nach Erreichen einer Temperatur von 220-230 °C wird die klare Schmelze in Bleche abgelaassen und diese mit Hilfe von Trockeneis gekühlt. Nach Raspeln erfolgt die Zerkleinerung in einer Prallmühle, so dass ein pulverförmiges Produkt entsteht.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 1 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	48	71	82	87

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 1 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 2:

Schmelzextrudat mit Hydroxypropylcellulose enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

- | | |
|---|--------|
| kWirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1) | 450 g |
| Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-M, Nisso) | 3900 g |
| Xylitol | 900 g |
| | 5250 g |

Herstellung:

- Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 174 °C (Zone 3) und 194 °C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

- In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 2 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraktion < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	36	66	85	90

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 2 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 3:

- 5 Schmelzextrudat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	220 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25, BASF)	1985 g
Xylitol	<u>245 g</u>
	2450 g

- 10 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Polyvinylpyrrolidon und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 180 °C (Zone 3) und 200 °C (Zonen 4-
15 8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	66	93	97	97

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 20 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 3 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.4 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 4:

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form einer PEG-Schmelze

- 25 Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

	Wirkstoff (I)-PEG 6000-Schmelze (s. Beispiel 1)	100 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	270 mg
	Mannitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Eine Wirkstoff (I)-PEG-Schmelze wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 4 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	65	78	88	93

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 4 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 5:

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form eines HPC-Schmelzextrudates

Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

25	Wirkstoff (I)-HPC-Extrudat (s. Beispiel 2)	117 mg *
	Mikrokristalline Cellulose	253 mg

	Milchzucker (Tablettose, Meggle)	200 mg
	Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Magnesiumstearat	6 mg
5		600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

Herstellung:

10 Ein Wirkstoff (I)-HPC-Schmelzextrudat wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt Nach Siebung (0.4 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 5 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	100	101	101	101

15 (USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 5 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.5 höhere Löslichkeit feststellbar.

20 Bioverfügbarkeit

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 Beagle-Hunden jeweils 150 mg/kg Wirkstoff (I) cross-over appliziert:

- a) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
 - b) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Modifikation 1 (suspendiert in wässriger Methylhydroxyethylcellulose (0.5 %) (Handelsname: Tylose MH 300) unter Zusatz von 2% Solutol HS 15)
- 25

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	44.5	0.297	7.54	0.050
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	12.2	0.081	2.22	0.015

Ergebnis:

- 5 Beispielformulierung 1 enthaltend amorphen Wirkstoff (I) weist im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der Modifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.6).

Patentansprüche

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 5 (a) sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthält und
 - (b) 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von weniger als 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungs-methode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungs-methode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg enthält und eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Modifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungs-methode mit Apparatur 2 (Paddle) freisetzt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über ein Schmelzverfahren amorphisiert wurde.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffen, vorzugsweise ein Polyethylenglykol, bei dem Schmelzverfahren eingesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe des Schmelzverfahrens eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.

8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert wurde.
9. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 40 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 0.1 bis 20 % vorliegt.
10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 0.2 bis 40 % als Weichmacher für das Polymer und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.
12. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Schmelzextrudat gemäß Anspruch 8.
13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 12 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
15. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und 8 bis 11.
16. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel von 0.5 bis 3.0 mm beträgt.
17. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16.

18. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 17 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
19. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 15 bis 18 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der geschnitten wird.
20. Verfahren gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
22. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer schnellen, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
23. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
24. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
26. Verwendung nach Anspruch 25 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
27. Verwendung von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.

28. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstoff-freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.

Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstoff-
freisetzung

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 in amorpher Form enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039122 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für

jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AB, AG, AL, AM, AN, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009178

(22) Internationales Anmeldedatum:

21. September 2006 (21.09.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 047 561.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) DE

(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), europäisches (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).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus [DE/DE]; Malleserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach (DE).

Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

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

(54) Title: SOLID ORALLY ADMINISTERABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS WITH RAPID ACTIVE PRINCIPLE RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEBUTHISCHE DARREICHUNGSFORMEN MIT SCHNELLEM WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention concerns solid orally administerable 5-chlorine pharmaceutical dosage forms with rapid active principle release 5-chlorine-N-([(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl)-2-thiophene carboxamide, which are in amorphous form and/or contain thermodynamically metastable crystal modification and have a rapid active principle release, and to methods for the production thereof, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases as well as to their use 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 in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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 2007/039122 A2

Feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung

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 in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung 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.

5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C) und der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 (Chem. Abstr. 2001, 135, 92625) unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Kristallmodifikation I bezeichnet wird.

In WO 2005/060940 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP (United States Pharmacopeia)-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen enthalten, eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-

28

oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden. Die weiteren Bedingungen dieser in vitro Freisetzungsuntersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode sind im experimentellen Teil beschrieben (sink-Bedingungen). Die freizusetzende Menge von 80 % des Wirkstoffes (I) bezieht sich auf die in der Darreichungsform enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I).

Bevorzugt sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wirkstoff (I) in amorpher Form enthalten und dass 80 % des Wirkstoffes (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 75 UpM) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

Bevorzugt kann der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen teilweise oder vollständig in amorpher Form enthalten sein. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form und/oder in Form einer oder mehrerer thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen neben einer schnellen Freisetzungsrate auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder in Form metastabiler Kristallmodifikationen vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene

Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen Formulierungen im Vergleich zu

5 kristallinem, mikronisierten Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und setzen eine im Vergleich

10 zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte von mindestens

15 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch das teilweise oder vollständige Vorliegen des Wirkstoffes (I) in amorpher Form neben einer schnellen Freisetzungsrates auch die Wirkstofflöslichkeit erhöht. Auch in dieser Ausführungsform enthalten

20 die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in amorpher Form vorzugsweise in einer Menge, bezogen auf die enthaltene Gesamtmenge an Wirkstoff (I), von mindestens 50 %, besonders bevorzugt mehr als 50 %, insbesondere mindestens 90 %. Die Wirkstofflöslichkeitserhöhung oder „Übersättigung“ wird in in vitro Freisetzungsversuchen demonstriert: Unter dem Begriff „Übersättigung“ wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die erfindungsgemäßen

25 Formulierungen im Vergleich zu kristallinem, mikronisierten Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I unter den im experimentellen Teil definierten in vitro Freisetzungsbedingungen unter non-sink-Bedingungen bei einer Dosis von 20 mg Wirkstoff (I) nach einer Stunde mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Wirkstofffreisetzung aufweisen. In dieser Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Wirkstoff (I) in einer Gesamtmenge von 20 mg und

30 setzen eine im Vergleich zu 20 mg mikronisiertem kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I mindestens um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) in einem Zeitraum von einer Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) frei. Wenn beispielsweise der mikronisierte Wirkstoff (I) unter diesen Bedingungen nach einer Stunde eine Freisetzung von 40 % (8 mg) aufweist, so zeigen die erfindungsgemäßen Formulierungen Freisetzungswerte

35 von mindestens 60 % (12 mg). Der mikronisierte Wirkstoff (I) weist dabei eine mittlere

Partikelgröße X_{50} -Wert (50%-Anteil) von 1 bis 8 μm sowie einen X_{90} -Wert (90%-Anteil) von weniger als 20 μm auf.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen können alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpho-
5 linyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate eingesetzt werden.

Zur Amorphisierung von Wirkstoffen und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung dieser Wirkstoffformen in Formulierungen sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstellmethoden möglich. Häufig werden die Lösemethode, das
10 Schmelzverfahren oder eine Kombination dieser beiden Verfahren eingesetzt [Chiou, W.L.; Riegelman, S., „Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems“, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J. L., „The Current Status of Solid Dispersions“, Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., „Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development, Part III: Drug delivery systems containing the
15 drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization“, Pharmazeutische Industrie 67, Nr. 5 (2005), 583-591].

Für den kristallinen Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da
20 dieser nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen verwendet werden müssen. Eine Ausnahme bildet reine Essigsäure als geeignetes Lösemittel für den kristallinen Wirkstoff (I) – ein geeignetes Herstellverfahren ist im experimentellen Teil beschrieben.

25 Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Löseverfahren vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der gelösten Komponenten, vor.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) und zur Erzeugung thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikationen bzw. zur Stabilisierung des amorphen
30 Zustandes des Wirkstoffes (I) in den pharmazeutischen Zubereitungen ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

31

Für das Schmelzverfahren geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise Harnstoff, Citronensäure, Stearinsäure, Zucker, Zuckeralkohole wie beispielsweise Mannitol oder Xylitol und hydrophile Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykole (PEG), Polyethylenoxide, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere und Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Hydroxypropylcellulose (HPC), gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Gemische dieser Hilfsstoffe. Bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole, Gemische von Polyethylenglykolen und Gemische von einem oder mehreren Polyethylenglykolen mit einem oder mehreren anderen geeigneten Hilfsstoffen, besonders bevorzugt Polyethylenglykole und Gemische von Polyethylenglykolen, insbesondere Polyethylenglykole. Der Wirkstoff (I) wird dem geschmolzenen Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffgemisch zugegeben und die Temperatur so weit erhöht, bis eine klare Schmelze vorliegt oder der Wirkstoff (I) und der/die Hilfsstoff(e) werden zunächst gemischt und anschließend geschmolzen. Nach dem Aufschmelzen wird abgekühlt und anschließend zerkleinert, so dass vorzugsweise ein Pulver oder Granulat vorliegt, das man auch als „feste Lösung“ bezeichnen kann. Alternativ kann die Schmelze nach Zerkleinerung beispielsweise auch in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden, gegebenenfalls nach Zumischung geeigneter pharmazeutischer Hilfsstoffe. Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Schmelzverfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau während des Schmelzprozesses pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet. Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Der Wirkstoff (I) liegt in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 30 %, besonders bevorzugt von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Schmelze, vor.

Besonders bevorzugt zur Herstellung von Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsformen ist das Schmelzextrusionsverfahren [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].

Auch bei diesem Herstellverfahren ist durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.

32

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form bzw. in Form metastabiler Kristallmodifikationen wird bevorzugt in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethylenglykol, Polymethacrylat, Polymethylmethacrylat, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder von Gemischen verschiedener Polymere durchgeführt. Bevorzugt ist als Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

- 10 Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 40 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 bis 20 %, insbesondere von 5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

- 15 Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung und oder Stabilisierung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur Reduzierung des Wirkstoffschmelzpunktes bzw. als Weichmacher des Polymers zuzusetzen, um die Verarbeitung zu erleichtern und den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern.

- 20 Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 0.2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

- Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyethylenglykol, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxid, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, gesättigte polyglykolisierte Glyceride (Gelucire, Gattefosse) oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen oder thermodynamisch metastabilen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.
- 25

- Das beispielsweise durch die Lösemethode, das Schmelz- oder das Schmelzextrusionsverfahren gewonnene Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikation(en) enthaltende Produkt kann unterschiedlich weiterverarbeitet werden:
- 30

33

Es kann beispielsweise zerkleinert werden und als Pulver oder Granulat verabreicht werden, gegebenenfalls nach Abfüllung als Sachet oder in Kapseln. Dabei können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe zugesetzt werden wie beispielsweise Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Adsorbentien, Netzmittel, Aromen und Farbstoffe.

- 5 Weiterhin kann das den Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabilen Kristallmodifikationen enthaltende Produkt zu Tablettenformulierungen weiterverarbeitet werden. Dazu kann es geschnitten, gemahlen und mit üblichen Tablettierhilfsstoffen wie Füllstoffen und Trockenbindemitteln (beispielsweise Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Magnesiumtrisilikat, Mannitol,
- 10 Maltitol, Sorbitol, Xylitol, Laktose, Dextrose, Maltose, Saccharose, Glucose, Fructose oder Maltodextrine), Zerfallsförderern/Sprengmittel (beispielsweise Carboxymethylcellulose, Croscarmellose (quervernetzte Carboxymethylcellulose), Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), L-HPC (niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumglykolat der Kartoffelstärke, partiell hydrolysierte Stärke, Weizenstärke, Maisstärke,
- 15 Reisstärke oder Kartoffelstärke), Schmier-, Gleit-, und Fließregulierungsmitteln wie Fumarsäure, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearylumfumarat, höhermolekulare Fettalkohole, Polyethylenglykole, Stärke (Weizen-, Reis-, Mais- oder Kartoffelstärke), Talkum, hochdisperses (kolloidales) Siliciumdioxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Calciumsilikat, Adsorbentien, Aromen und Farbstoffen gemischt, zu Tabletten verpresst und diese
- 20 gegebenenfalls anschließend noch lackiert werden. Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farbblack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglykol oder Polypropylenglykol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxiden. Bei den Tabletten handelt es sich vorzugsweise um
- 25 schnell zerfallende Tabletten mit einer Zerfallszeit von maximal 30 Minuten.

- Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung, wobei mit Hilfe der Lösemethode, vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzverfahrens, ganz besonders bevorzugt mit Hilfe der Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form bzw. metastabiler Kristallmodifikation enthaltende feste Lösung bzw. Extrudat
- 30 hergestellt wird, welche(s) dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen gemischt und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden oder mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsmitteln (s.o.) gemischt und anschließend vorzugsweise mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterhin kann das durch Schmelzverfahren gewonnene, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder metastabiler Kristallmodifikation enthaltende Produkt in Form multipartikulärer Darreichungsformen hergestellt werden. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die aus mehreren kleinen Partikeln wie

5 beispielsweise sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel 0.5 bis 3.0 mm. Die geschnittenen und ausgerundeten Extrudate oder kleinformigen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können gegebenenfalls lackiert werden und in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit

10 Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls

20 anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation(en) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

25

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung,

30 enthaltend amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder

aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den amorphen und/oder thermodynamisch metastabilen Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, Wirkstoff (I) in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung. Besonders bevorzugt liegt Wirkstoff (I) in amorpher Form vor.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Experimenteller Teil

Die in vitro Freisetzungsuntersuchungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37 °C durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 mL einer Acetatpufferlösung von pH 4.5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetattrihydrat und 16.6 mL Eisessig in 10 L Wasser.

Die Untersuchungen erfolgen dabei unter sink- oder non-sink-Bedingungen.

Sink-Bedingungen: Die Bestimmung der Wirkstofffreisetzungsrates erfolgt unter sink-Bedingungen. Je nach zu prüfender Wirkstoffdosis kann zur Einstellung der sink-Bedingungen ein Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat eingesetzt werden. Die Löslichkeit des Mediums für den Wirkstoff (I) wird ggf. durch Zusatz von Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat, so eingestellt, dass sie um den Faktor 3 bis 10 höher ist als die Sättigungslöslichkeit der zu prüfenden Wirkstoffdosis.

Non-sink-Bedingungen: Die Untersuchungen zur Überprüfung der Übersättigung (Löslichkeitserhöhung) erfolgen ohne Zusatz eines Tensids und mit einer freizusetzenden Dosis von 20 mg Wirkstoff (I).

Die im Folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsuntersuchungen wurden unter non-sink-Bedingungen durchgeführt, um das Übersättigungsverhalten der Beispielformulierungen zu demonstrieren.

Vergleichsformulierungen:

Zur Verdeutlichung des Übersättigungsverhaltens der Beispielformulierungen 1 bis 6 (s. u.) wurden als Vergleich die in vitro Freisetzungen (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I sowie einer schnell freisetzenden, durch Wirbelschichtgranulation hergestellten Tablettenformulierung enthaltend mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I bestimmt.

Vergleichformulierung I.1

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) des mikronisierten ($X_{50} = 4 \mu\text{m}$; $X_{90} = 10 \mu\text{m}$) kristallinen Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	23	34	41	44

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Vergleichsformulierung 1.2

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) einer Tablettenformulierung enthaltend 10 mg mikronisierten kristallinen Wirkstoff (I) in der Kristallmodifikation I; Wirkstoffdosis 20 mg durch

- 5 Applikation von 2 Tabletten je Vessel:

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	46	50	52	52

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Bei der Tablettenformulierung handelte es sich um die in WO 2005/060940 im experimentellen Teil unter Ziffer 5.1 hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellung beschriebenen Tablette B, die anschließend noch lackiert worden ist mit folgender Zusammensetzung des Lacks (in mg/Tablette):

- | | | |
|----|------------------------------------|----------|
| 10 | Hydroxypropylmethylcellulose 15 cp | 1.5 mg |
| | Polyethylenglykol 3.350 | 0.5 mg |
| | Titandioxid | 0.485 mg |
| | Eisenoxid rot | 0.015 mg |

Beispielformulierung 1:

- 15 Wirkstoffschmelze in PEG 6000 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation:

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	200 g
Polyethylenglykol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

- 20 Herstellung:

Polyethylenglykol wird in einem heizbaren Reaktionsgefäß (mit Rührer und Temperaturfühler) geschmolzen. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 210°C wird der mikronisierte Wirkstoff (I) zugegeben und weiter geheizt. Nach Erreichen einer Temperatur von 220-230°C wird die klare

Schmelze in Bleche abgelassen und diese mit Hilfe von Trockeneis gekühlt. Nach Raspeln erfolgt die Zerkleinerung in einer Prallmühle, so dass ein pulverförmiges Produkt entsteht.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 1 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	48	71	82	87

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 5 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 1 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 2:

Schmelzextrudat mit Hydroxypropylcellulose enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

- | | | |
|----|---|--------------|
| 10 | Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1) | 450 g |
| | Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-M, Nisso) | 3900 g |
| | Xylitol | <u>900 g</u> |
| | | 5250 g |

Herstellung:

- 15 Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20 °C (Zone 1), 100 °C (Zone 2), 174 °C (Zone 3) und 194 °C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten
- 20 und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 2 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	36	66	85	90

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 2 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 3:

- 5 Schmelzextrudat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend amorphen Wirkstoff (I):

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	220 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25, BASF)	1985 g
Xylitol	<u>245 g</u>
	2450 g

- 10 Herstellung:

Mikronisierter Wirkstoff (I), Polyvinylpyrrolidon und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird mit einem Durchsatz von ca. 1 kg/h und folgenden Temperaturen der Heizzonen extrudiert: 20°C (Zone 1), 100°C (Zone 2), 180°C (Zone 3) und 200°C (Zonen 4-8 sowie Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in etwa 1 mm große Stücke geschnitten und anschließend in einer Prallmühle gemahlen.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3 (Wirkstoffdosis 20 mg; Siebfraction < 315 µm):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	66	93	97	97

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

- 20 Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 3 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2.4 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 4:

Tabletten enthaltend Wirkstoff (I) in metastabiler Kristallmodifikation in Form einer PEG-Schmelze

- 25 Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

Wirkstoff (I)-PEG 6000-Schmelze (s. Beispiel 1)	100 mg *
Mikrokristalline Cellulose	270 mg
Mannitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5 Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
	600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Eine Wirkstoff (I)-PEG-Schmelze wird wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 4 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	65	78	88	93

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 4 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine
20 um den Faktor 2.1 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 5:

Tabletten enthaltend amorphen Wirkstoff (I) in Form eines HPC-Schmelzextrudates

Zusammensetzung für 10 mg Wirkstoff (I) enthaltende Tabletten (mg/Tablette):

4f

Wirkstoff (I)-HPC-Extrudat (s. Beispiel 2)	117 mg *
Mikrokristalline Cellulose	253 mg
Milchzucker (Tablettose, Meggle)	200 mg
Croscarmellose (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
5 Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	4 mg
Magnesiumstearat	<u>6 mg</u>
	600 mg

(* Menge wird entsprechend des aktuellen Wirkstoffgehaltes angepasst; Ausgleichsstoff ist mikrokristalline Cellulose)

10 Herstellung:

Ein Wirkstoff (I)-HPC-Schmelzextrudat wird wie in Beispiel 2 beschrieben hergestellt Nach Siebung (0.4 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) zugemischt und diese Mischung auf einer Tablettenpresse zu Tabletten im Oblongformat 17 x 7 mm mit einer Biegefestigkeit von ca. 40 N verpresst.

15 In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 5 (Wirkstoffdosis 20 mg; 2 Tabletten/Vessel):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	100	101	101	101

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 5 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I) (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine
20 um den Faktor 2.5 höhere Löslichkeit feststellbar.

Beispielformulierung 6:

Nach der Lösemethode hergestelltes Granulat mit Polyvinylpyrrolidon enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form:

Wirkstoff (I), mikronisiert (MOD 1)	4.0 g
25 Polyvinylpyrrolidon 25	28.0 g
Eisessig (Essigsäure, rein)	<u>140.0 g</u>
	172.0 g

42

Herstellung:

In einem Rotationsverdampfer wird Wirkstoff (I) in Eisessig bei einer Temperatur von ca. 90 – 100°C gelöst und das Lösemittel anschließend unter Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Masse wird grob zerkleinert und in einen Vakuumtrockenschrank überführt. Im Vakuum erfolgt die
5 Trocknung für ca. 48 Stunden bei einer Temperatur von 100 – 120 °C. Das Granulat wird gemörsert und gesiebt (< 1 mm).

In vitro Freisetzung (non-sink-Bedingungen) der Beispielformulierung 6 (Wirkstoffdosis 20 mg):

Zeit [min]	15	30	60	90
Freisetzung [%]	79	82	83	83

(USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Acetatpuffer pH 4.5)

Es wird deutlich, dass Beispielformulierung 6 im Vergleich zum mikronisierten Wirkstoff (I)
10 (Vergleich 1.1) eine deutlich erhöhte Löslichkeit (Übersättigung) aufweist. Nach 1 Stunde ist eine um den Faktor 2 höhere Löslichkeit feststellbar.

Bioverfügbarkeit**1) Vergleichsstudie in Ratten (3 mg/kg)**

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden männlichen Wistar-Ratten jeweils 3 mg/kg
15 Wirkstoff (I) appliziert:

- a) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
- b) in Form der Beispielformulierung 2 (suspendiert in Wasser)
- c) in Form der Beispielformulierung 3 (suspendiert in Wasser)
- d) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristall-
20 modifikation 1 (suspendiert in 0.5%iger wässriger Methylhydroxyethylcellulose (Handels-
name: Tylose MH 300))

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

63

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	2.45	0.818	0.721	0.240
Beispielformulierung 2	2.70	0.900	0.996	0.332
Beispielformulierung 3	2.79	0.931	0.961	0.320
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	0.762	0.254	0.222	0.074

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation und Beispielformulierungen 2 und 3 enthaltend Wirkstoff (I) in amorpher Form weisen im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.2 für Beispielformulierung 1; Faktor 3.5 für Beispielformulierung 2 und Faktor 3.7 für Beispielformulierung 3).

2) Vergleichstudie in Hunden (150 mg/kg)

- 10 Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 Beagle-Hunden jeweils 150 mg/kg Wirkstoff (I) cross-over appliziert:
- e) in Form der Beispielformulierung 1 (suspendiert in Wasser)
 - f) in Form des mikronisierten kristallinen Wirkstoffes in der Kristallmodifikation I (suspendiert in wässriger Methylhydroxyethylcellulose (0.5 %) (Handelsname: Tylose MH 300) unter
- 15 Zusatz von 2% Solutol HS 15)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

44

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Beispielformulierung 1	44.5	0.297	7.54	0.050
Kristalliner, mikronisierter Wirkstoff	12.2	0.081	2.22	0.015

Ergebnis:

Beispielformulierung 1 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Applikation des kristallinen mikronisierten Wirkstoffes in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit auf (Faktor 3.6).

3) Vergleichstudie in Hunden (20 mg pro Hund entsprechend ca. 2 mg/kg)

Zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurden 4 weiblichen Beagle-Hunden jeweils 20 mg (also ca. 2 mg/kg) Wirkstoff (I) in Form folgender Tablettenformulierungen cross-over appliziert:

- a) in Form der Vergleichsformulierung 1.2 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)
- b) in Form der Beispielformulierung 4 (Applikation von jeweils 2 Tabletten/Hund)

In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter aufgelistet (geometrische Mittelwerte):

	AUC (0-24) [mg·h/L]	AUC (0-24) _{norm} [kg·h/L]	C _{max} [mg/L]	C _{max, norm} [kg/L]
Vergleichsformulierung 1.2	1.84	0.938	0.447	0.228
Beispielformulierung 4	2.71	1.39	0.665	0.341

Ergebnis:

Beispielformulierung 4 enthaltend Wirkstoff (I) in thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation weist im Vergleich zur Vergleichsformulierung 1.2 (Tablette enthaltend kristallinen

Patentansprüche

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit schneller Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 5 (a) sie Wirkstoff (I) in amorpher Form oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthält und
 - (b) 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von weniger als 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 10 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von maximal 1 Stunde gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen unter non-sink-Bedingungen im Vergleich zu mikronisiertem Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen
 - 15 Kristallmodifikation I Übersättigungsverhalten zeigt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass diese Darreichungsform in in vitro Freisetzungsversuchen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) unter non-sink-Bedingungen in 900 mL Acetatpuffer bei pH 4.5 ohne Tensidzusatz bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers von
 - 20 75 UpM in einem Zeitraum von einer Stunde bei einer zu prüfenden Gesamtwirkstoffmenge von 20 mg Wirkstoff (I) mindestens eine um den Faktor 1.5 höhere Menge an Wirkstoff (I) freisetzt als 20 mg mikronisierter Wirkstoff (I) in der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation I.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 25 dass der Wirkstoff (I) über eine Lösemethode amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Essigsäure als Lösemittel eingesetzt wird, und ein oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon, zugesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach der
 - 30 Lösemethode vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.

- 47
7. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Granulat gemäß Anspruch 5.
 8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
 - 5 9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Lösemethode eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkt-
10 tablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
 10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über ein Schmelzverfahren amorphisiert oder in eine thermodynamisch metastabile Kristallmodifikation überführt wird.
 11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein
15 oder mehrere geeignete Hilfsstoffe, vorzugsweise ein Polyethylenglykol, bei dem Schmelzverfahren eingesetzt werden und der Wirkstoff (I) in der nach dem Schmelzvorgang vorliegenden Mischung in einer Konzentration von 0.1 bis 30 % vorliegt.
 12. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltende Wirkstoffschmelze gemäß Anspruch 10.
 - 20 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 12 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
 14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe des Schmelzverfahrens eine den Wirkstoff (I) enthaltende Mischung hergestellt wird, welche gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch
25 geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
 15. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert oder in eine thermodynamisch
30 metastabile Kristallmodifikation überführt wird.

- 48
16. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 40 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 0.1 bis 20 % vorliegt.
17. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 0.2 bis 40 % als Weichmacher für das Polymer und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
18. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.
19. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Schmelzextrudat gemäß Anspruch 15.
20. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 19 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
21. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform gemäß Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen gemischt wird und anschließend als Sachet oder Kapsel abgefüllt wird oder nach Mischung mit Tablettierhilfsstoffen, vorzugsweise mittels Direkttablettierung, zu Tabletten verpresst wird, die abschließend lackiert werden können.
22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, 10 bis 12 und 15 bis 19.
23. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel 0.5 bis 3.0 mm beträgt.
24. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 22 oder 23.
25. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 24 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.

- 49
26. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 22 bis 25 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der geschnitten wird.
- 5 27. Verfahren gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
29. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer schnellen, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
- 10 30. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
31. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltenden pharmazeutischen Darreichungsform mit schneller Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15 32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 20 33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
- 25 34. Verwendung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
35. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff
- 30

80

(I) enthaltende pharmazcutischen Darreichungsform mit schneller Wirkstoff-freisetzung,
wie in Anspruch 1 definiert.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL UNION FOR THE PROTECTION OF PATENT RIGHTS

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/039122 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009178

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. September 2006 (21.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 047 561.2 4. Oktober 2005 (04.10.2005) 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).

(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): AT, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. Oktober 2007

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 ADMINISTERABLE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS WITH RAPID ACTIVE PRINCIPLE RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN MIT SCHNELLER WIRKSTOFF-FREISETZUNG

(57) Abstract: The invention concerns solid orally administerable 5-chlorine pharmaceutical dosage forms with rapid active principle release 5-chlorine-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophene carboxamide, which are in amorphous form and/or contain thermodynamically metastable crystal modification and have a rapid active principle release, and to methods for the production thereof, their use as medicaments, their use for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases as well as to their use 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 in amorpher Form und/oder thermodynamisch metastabiler Kristallmodifikation enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit schneller Wirkstoff-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 2007/039122 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/5377

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, WPI Data, 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 2005/060940 A (BAYER) 7 July 2005 (2005-07-07) cited in the application claims examples	1-35
A,P	WO 2006/072367 A (BAYER) 13 July 2006 (2006-07-13) claims examples	1-35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categorization 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2007

Date of mailing of the international search report

06/08/2007

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. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, Ugo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009178

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 30, 32, 33 and 35 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005060940 A	07-07-2005	AR 047844 A1	01-03-2006
		AU 2004305226 A1	07-07-2005
		BR PI0416404 A	09-01-2007
		CA 2547113 A1	07-07-2005
		CN 1886120 A	27-12-2006
		DE 10355461 A1	23-06-2005
		EP 1689370 A2	16-08-2006
		JP 2007512274 T	17-05-2007
		KR 20060117330 A	16-11-2006
WO 2006072367 A	13-07-2006	AR 052843 A1	04-04-2007
		DE 102004062475 A1	06-07-2006
		US 2007026065 A1	01-02-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009178

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/5377

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/060940 A (BAYER) 7. Juli 2005 (2005-07-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Beispiele	1-35
A,P	WO 2006/072367 A (BAYER) 13. Juli 2006 (2006-07-13) Ansprüche Beispiele	1-35

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Juli 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/08/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, Ugo

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 30,32,33,35 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009178

- Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005060940 A	07-07-2005	AR 047844 A1	01-03-2006
		AU 2004305226 A1	07-07-2005
		BR PI0416404 A	09-01-2007
		CA 2547113 A1	07-07-2005
		CN 1886120 A	27-12-2006
		DE 10355461 A1	23-06-2005
		EP 1689370 A2	16-08-2006
		JP 2007512274 T	17-05-2007
		KR 20060117330 A	16-11-2006
WO 2006072367 A	13-07-2006	AR 052843 A1	04-04-2007
		DE 102004062475 A1	06-07-2006
		US 2007026065 A1	01-02-2007

57

FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE
ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO

ACTIVO

La presente invención se refiere a formas de presentación farmacéutica
5 sólidas de administración 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 en forma amorfa y/o de una modificación cristalina termodinámicamente metaestable con liberación rápida de principio activo, así como a procedimientos para su preparación, su aplicación como medicamento, su uso para profilaxis, profilaxis
10 secundaria y/o tratamiento de enfermedades, así como su uso para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

La 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida es un inhibidor del factor de coagulación
15 sanguínea Xa, de administración oral y de bajo peso molecular que puede utilizarse para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de distintas enfermedades tromboembólicas (véase para ello el documento WO-A 01/47919, cuya descripción se incluye como referencia con la presente). Cuando se refiere en adelante al principio activo (I), se comprenden a este
20 respecto todas las modificaciones cristalinas y la forma amorfa de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I), así como los hidratos, los solvatos y sus cristalizados respectivos.

En el desarrollo de formulación, han de tenerse en cuenta las
25 propiedades fisicoquímicas y biológicas del principio activo (I), por ejemplo la

relativamente baja solubilidad en agua (aprox. 7 mg/l, 25°C) y el relativamente alto punto de fusión de aprox. 230°C del principio activo (I) en la modificación cristalina en la que se obtiene el principio activo (I) en la preparación según el modo descrito en el documento WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) en el ejemplo 44, y que se designa en adelante como la modificación cristalina I.

En el documento WO 2005/060940, se describen formas de presentación farmacéutica 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) del 75% según el procedimiento de liberación con aparato 2 (paleta) de la USP (Farmacopea de Estados Unidos).

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las formas de presentación farmacéutica que contienen el principio activo (I) en forma amorfa y/o en forma de modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables presentan una biodisponibilidad mejorada.

Son objeto de la presente invención formas de presentación farmacéutica sólidas de administración oral con una liberación rápida de principio activo que contienen 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida (I), caracterizadas porque el principio activo (I) está contenido en forma amorfa y/o de una modificación cristalina termodinámicamente metaestable y porque liberan un 80% del principio activo (I) durante un intervalo de como máximo 2 horas según el procedimiento de liberación con aparato 2 de la USP (paleta, 75 rpm). Las demás condiciones de estos análisis de liberación *in vitro* según el procedimiento de liberación de la USP se describen en la parte experimental

(condiciones de sumidero). La cantidad liberada de 80% del principio activo (I) se refiere a la cantidad total de principio activo (I) contenida en la forma de presentación.

Se prefieren formas de presentación farmacéutica sólidas de
5 administración oral con liberación rápida de principio activo 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 el principio activo (I) está contenido en forma amorfa y porque liberan un 80% del principio activo (I) durante un intervalo de como máximo 2 horas según el procedimiento de
10 liberación con aparato 2 de la USP (paleta, 75 rpm).

En una forma de realización preferida de la presente invención, se libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de como máximo 1 hora según el procedimiento de liberación con aparato 2 de la USP (paleta, 75 rpm).

El principio activo (I) puede estar contenido en las formas de
15 presentación según la invención parcial o totalmente en forma amorfa y/o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable. Preferiblemente, las formas de presentación según la invención contienen el principio activo (I) en forma amorfa y/o en forma de modificaciones cristalinas metaestables en una cantidad, referida a la cantidad total de principio activo (I) contenida, de al
20 menos un 50%, con especial preferencia de más de un 50%, particularmente de al menos un 90%.

Preferiblemente, el principio activo (I) puede estar contenido en la forma de presentación según la invención parcial o totalmente en forma amorfa. Preferiblemente, las formas de presentación según la invención contienen el
25 principio activo (I) en forma amorfa en una cantidad, referida a la cantidad total

62 ✓

de principio activo (I) contenida, de al menos un 50%, con especial preferencia de más de un 50%, particularmente de al menos un 90%.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se eleva también la solubilidad del principio activo mediante la presencia del principio activo (I) parcial o totalmente en forma amorfa y/o en forma de una o más modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables, además de una velocidad de liberación rápida. También en esta forma de realización, las formas de presentación según la invención contienen el principio activo (I) en forma amorfa y/o en forma de modificaciones cristalinas metaestables preferiblemente en una cantidad, referida a la cantidad total de principio activo (I) contenida, de al menos un 50%, con especial preferencia más de un 50%, particularmente de al menos un 90%. La elevación de la solubilidad del principio activo o "sobresaturación" se demuestra en análisis de liberación *in vitro*. Por el término "sobresaturación", se entiende en este contexto que las formulaciones según la invención presentan una liberación de principio activo al menos mayor por un factor de 1,5, en comparación con el principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina (I) en las condiciones de liberación *in vitro* definidas en la parte experimental en condiciones no de sumidero a una dosis de 20 mg de principio activo (I) después de 1 hora. En esta forma de realización, las formas de presentación según la invención contienen el principio activo (I) en una cantidad total de 20 mg y liberan una cantidad al menos mayor por un factor de 1,5 de principio activo (I) en un intervalo de 1 hora según el procedimiento de liberación con aparato 2 de la USP (paleta), en comparación con 20 mg de principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I. Si, por ejemplo, el principio activo (I)

micronizado en estas condiciones presenta después de 1 hora una liberación de un 40% (8 mg), las formulaciones según la invención muestran valores de liberación de al menos un 60% (12 mg). El principio activo (I) micronizado presenta a este respecto un tamaño medio de partícula de valor X_{50} (proporción al 50%) de 1 a 8 μm , así como un valor de X_{90} (proporción al 90%) de menos de 20 μm .

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, se eleva también la solubilidad del principio activo mediante la presencia parcial o total del principio activo (I) en forma amorfa, además de una velocidad de liberación rápida. También en esta forma de realización, las formas de presentación según la invención contienen el principio activo (I) en forma amorfa preferiblemente en una cantidad, referida a la cantidad total de principio activo (I) contenida, de al menos un 50%, con especial preferencia más de un 50%, particularmente al menos un 90%. La elevación de la solubilidad del principio activo o "sobresaturación" se demuestra en análisis de liberación *in vitro*. Por el término "sobresaturación", se entiende en este contexto que las formulaciones según la invención presentan una liberación de principio activo al menos mayor por un factor de 1,5, en comparación con el principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I en las condiciones de liberación *in vitro* definidas en la parte experimental en condiciones no de sumidero a una dosis de 20 mg de principio activo (I) después de 1 hora. En esta forma de realización, las formas de presentación según la invención contienen el principio activo (I) en una cantidad total de 20 mg y liberan una cantidad al menos mayor por un factor de 1,5 de principio activo (I) en un intervalo de 1 hora según el procedimiento de liberación con

aparato 2 de la USP (páleta), en comparación con 20 mg de principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I. Si, por ejemplo, el principio activo (I) micronizado en estas condiciones presenta después de 1 hora una liberación de un 40% (8 mg), las formulaciones según la invención muestran
5 valores de liberación de al menos un 60% (12 mg). El principio activo (I) micronizado presenta a este respecto un tamaño medio de partícula de valor X_{50} (proporción al 50%) de 1 a 8 μm , así como un valor de X_{90} (proporción al 90%) de menos de 20 μm .

Para la preparación de formas de presentación farmacéutica según la
10 invención, pueden utilizarse todas las modificaciones cristalinas y la forma amorfa de 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida (I), así como los hidratos, los solvatos y sus cristalizados respectivos.

Para la amorfización de los principios activos y para la obtención de
15 modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables o para la estabilización de estas formas de principio activo en formulaciones, son posibles distintos procedimientos de preparación farmacéuticamente adecuados. Frecuentemente, se utilizan procedimientos de disolución, el procedimiento de fusión o una combinación de ambos procedimientos [Chiou,
20 W.L.; Riegelman, S., "Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems", Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (1971), 1281-1302; Ford, J.L., "The Current Status of Solid Dispersions", Pharm. Acta Helv. 61 (1986), 69-88; Rasenack, N., "Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery - A Challenge for Pharmaceutical Development", parte III: "Drug delivery systems
25 containing the drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo

characterization", Pharmazeutische Industrie 67, nº 5 (2005), 583-591].

Para el principio activo (I) cristalino en la modificación cristalina I termodinámicamente estable, es menos adecuado el procedimiento de disolución en que se disuelve un principio activo y dado el caso el(los) 5 coadyuvante(s) utilizado(s) como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y después se procesa posteriormente, ya que éste sólo presenta una solubilidad limitada en disolventes orgánicos farmacéuticamente adecuados como, por ejemplo, acetona o etanol, y por tanto deben usarse cantidades desproporcionadamente grandes de disolvente. Constituye una excepción el ácido acético puro como 10 disolvente adecuado para el principio activo (I) cristalino; se describe un procedimiento de preparación adecuado en la parte experimental.

El principio activo (I) se presenta preferiblemente en la mezcla presente después del procedimiento de disolución según la invención a una concentración de 0,1 a 30%, con especial preferencia de 0,1 a 20%, 15 particularmente de 5 a 15%, referida a la masa total de los componentes disueltos.

El procedimiento preferido según la invención para la amorfización del principio activo (I) y para la obtención de modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables o para la estabilización del estado amorfo 20 del principio activo (I) en las preparaciones farmacéuticas es el procedimiento de fusión, en el que se funde un principio activo conjuntamente con uno o más coadyuvantes adecuados.

Los coadyuvantes adecuados para el procedimiento de fusión son, por ejemplo, urea, ácido cítrico, ácido esteárico, azúcar, alcoholes de azúcar como, 25 por ejemplo, manitol o xilitol y polímeros hidrófilos como, por ejemplo,

polietilenglicoles (PEG), poli(óxidos de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y copolimerizados de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, hidroxipropilcelulosa (HPC), glicéridos poliglicolizados saturados (Gelucire, Gattefosse) o mezclas de estos coadyuvantes. Son coadyuvantes preferidos polietilenglicoles, mezclas de polietilenglicoles y mezclas de uno o más polietilenglicoles con uno o más de otros coadyuvantes adecuados, con especial preferencia polietilenglicoles y mezclas de polietilenglicoles, particularmente polietilenglicoles. El principio activo (I) se añade al coadyuvante o mezcla de coadyuvantes fundidos y se eleva la temperatura hasta que se presenta una mezcla fundida transparente, o se mezclan en primer lugar el principio activo (I) y el/los coadyuvante(s) y a continuación se funden. Después de la fusión se enfría y a continuación se tritura de modo que se presenta preferiblemente un polvo o gránulo que puede designarse también como "solución sólida". Como alternativa, puede rellenarse también la mezcla fundida después de la trituración, por ejemplo, en cápsulas o en forma de saquitos, eventualmente después del mezclado con coadyuvantes farmacéuticos adecuados. Mediante la elección de una formulación adecuada y de parámetros de preparación adecuados, se garantiza en este procedimiento de fusión que la degradación de principio activo durante el proceso de fusión no supera los límites farmacéuticamente aceptables. Esto es una tarea difícil a un punto de fusión de aprox. 230°C del principio activo (I) en la modificación cristalina I, ya que en este intervalo de temperatura alta han de esperarse generalmente velocidades de degradación significativas del principio activo y/o de los coadyuvantes.

El principio activo (I) se presenta preferiblemente en la mezcla presente

después del proceso de fusión según la invención a una concentración de 0,1 a 30%, con especial preferencia de 0,1 a 20%, particularmente de 5 a 15%, referida a la masa total de la mezcla fundida.

Se prefiere especialmente para la preparación de formas de presentación farmacéutica que contienen principio activo (I) en forma amorfa o de modificaciones cristalinas metaestables 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", Pharmazie in unserer Zeit 29 (2000), 46-49].

También en este procedimiento de preparación, mediante la elección de una formulación adecuada y de parámetros de preparación adecuados se garantiza que la degradación de principio activo no supere los límites farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento de extrusión en estado fundido para la preparación del principio activo (I) en forma amorfa o en forma de modificaciones cristalinas metaestables se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un polímero como, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol, polimetacrilato, polimetilmetacrilato, poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolimerizados de vinilpirrolidona-acetato de vinilo o un éter de celulosa como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC) o de mezclas de distintos polímeros. Se prefieren como polímero a este respecto hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP) o una mezcla de HPLC y PVP. Se prefiere especialmente hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (PVP).

La proporción de polímero en el extrusionado fundido asciende según la invención preferiblemente al menos a un 40% de la masa total del extrusionado fundido.

El principio activo (I) se presenta en el extrusionado fundido según la invención preferiblemente a una concentración de 0,1 a 20%, particularmente de 5 a 15%, referida a la masa total del extrusionado fundido.

En el procedimiento de extrusión en estado fundido para la preparación y/o la estabilización del principio activo (I) en forma amorfa, se ha evidenciado ventajoso añadir una o más sustancias farmacéuticamente adecuadas para reducir el punto de fusión del principio activo o como plastificante del polímero para facilitar el procesamiento y reducir la degradación del principio activo realizada durante el proceso de extrusión.

Preferiblemente, se añaden estas sustancias farmacéuticamente adecuadas según la invención a una concentración de 0,2 a 40%, referida a la masa total del extrusionado fundido.

Para ello, son adecuados, por ejemplo, urea, polímeros como polietilenglicol, polimetacrilato, polimetilmetacrilato, poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, glicéridos poliglicosilados saturados (Gelucire, Gattefosse) o alcoholes de azúcar como, por ejemplo, eritritol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol. Preferiblemente, se utilizan alcoholes de azúcar. Mediante la elección de parámetros de preparación adecuados, se garantiza que el principio activo (I) se transforma lo más completamente posible en el estado amorfo o termodinámicamente metaestable para elevar la solubilidad del principio activo.

El producto que contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificación(es) cristalina(s) metaestable(s) obtenido, por ejemplo, mediante el procedimiento de disolución, de fusión o de extrusión en estado fundido puede procesarse posteriormente de forma distinta:

- 5 Por ejemplo, puede triturarse y administrarse en forma de polvo o gránulo, eventualmente después de rellenar en forma de saquito o en cápsulas. A este respecto, pueden añadirse coadyuvantes farmacéuticamente habituales como, por ejemplo, cargas, agentes reguladores del flujo, adsorbentes, humectantes, aromas y colorantes.
- 10 Además, el producto que contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificaciones cristalinas metaestables puede procesarse posteriormente hasta formulaciones de comprimido. Para ello, puede cortarse, molerse y mezclarse con coadyuvantes de formación de comprimidos habituales como
- 15 cargas y aglutinantes de secado (por ejemplo, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa, dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina), potenciadores de la desintegración/agentes disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa entrecruzada), crospovidona
- 20 (polivinilpirrolidona entrecruzada), L-HPC (hidroxipropilcelulosa poco sustituida), carboximetilalmidón de sodio, glicolato de sodio de almidón de patata, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de patata), agentes reguladores de la lubricación, deslizamiento y flujo como ácido fumárico, ácido esteárico, estearato de
- 25 magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, alcoholes grasos de

alto peso molecular, polietilenglicoles, almidones (almidones de trigo, arroz, maíz o patata), talco, dióxido de silicio de alta dispersión (coloidal), dióxido de magnesio, carbonato de magnesio o silicato de calcio, adsorbentes, aromas y colorantes, se comprime hasta comprimidos y eventualmente se lacan estos a
5 continuación. Son materiales adecuados para una laca fotoprotectora y/o laca coloreada, 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
10 hierro. En los comprimidos, se trata preferiblemente de comprimidos de desintegración rápida con un tiempo de desintegración de como máximo 30 minutos.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de la formulación de comprimidos según la invención, en el que
15 con la ayuda del procedimiento de disolución, preferiblemente con la ayuda del procedimiento de fusión, con muy especial preferencia con la ayuda de la extrusión en estado fundido, se prepara una solución sólida o extrusionado que contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificación cristalina metaestable, que después se muele, se mezcla con otros coadyuvantes
20 farmacéuticos conocidos por el experto y se rellena en cápsulas o en forma de saquitos o se mezcla con otros coadyuvantes de formación de comprimidos (véase más arriba) conocidos por el experto y a continuación se comprime preferiblemente mediante formación directa de comprimido hasta dar comprimidos, que finalmente se pueden recubrir con una laca. Con especial
25 preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

Además, el producto que contiene principio activo (I) en forma amorfa y/o de modificación cristalina metaestable obtenido mediante el procedimiento de fusión, puede prepararse en forma de formas de presentación multiparticuladas. Por el término "formas de presentación multiparticuladas" se
5 entienden según la invención aquellas formulaciones que están compuestas por varias partículas pequeñas como, por ejemplo, gránulos esféricos (pellas) o minicomprimidos. El diámetro de estas partículas asciende generalmente de 0,5 a 3,0 mm. El extrusionado cortado y redondeado o comprimidos de formato pequeño (minicomprimidos de como máx. de 3 mm de diámetro) pueden
10 lacarse eventualmente y rellenarse en cápsulas o confeccionarse en forma de saquitos. Otra posibilidad consiste en el procesamiento posterior hasta comprimidos mayores, que se liberan después del contacto con agua/jugo gástrico mediante la desintegración rápida de los gránulos/pellas primarios. Con especial preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

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

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la preparación de las formas de presentación farmacéutica multiparticuladas
20 según la invención, en el que preferiblemente se obtiene un extrusionado que contiene principio activo (I) en forma amorfa y/o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable mediante extrusión en estado fundido. En una forma de realización preferida de la presente invención, se prepara directamente una forma de presentación multiparticulada con forma de pella
25 mediante corte de esta hebra de extrusionado y eventualmente posterior

redondeamiento. Las pellas así obtenidas pueden recubrirse a continuación con una laca y rellenarse en cápsulas o en forma de saquito. Con especial preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que
5 contienen una forma de presentación farmacéutica que contiene principio activo (I) sólido de administración oral según la invención en forma amorfa y/o de modificación(es) cristalina(s) termodinámicamente metaestable(s) con liberación rápida de principio activo. Con especial preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

10 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de la forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral con liberación rápida de principio activo según la invención que contiene principio activo (I) amorfo y/o termodinámicamente metaestable para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades, particularmente de enfermedades
15 tromboembólicas arteriales y/o venosas como infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas. Con especial preferencia, el
20 principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de la forma de presentación farmacéutica que contiene principio activo (I) sólido de administración oral según la invención amorfo y/o termodinámicamente metaestable con liberación rápida de principio activo para la preparación de un
25 medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de

enfermedades, particularmente 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 derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades
5 oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas. Con especial preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma amorfa.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofeno-
10 carboxamida (I) para la preparación de una forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral según la invención con liberación rápida de principio activo.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades
15 tromboembólicas arteriales y/o venosas mediante la administración de una forma de presentación farmacéutica que contiene principio activo (I) sólido de administración oral según la invención en forma amorfa y/o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable con liberación rápida de principio activo. Con especial preferencia, el principio activo (I) se presenta en forma
20 amorfa.

La invención se ilustra detalladamente a continuación mediante los ejemplos de realización preferidos, a los que sin embargo no se limita. A menos que se indique otra cosa, todos los datos de cantidades se refieren en adelante a porcentajes en peso.

25 **Parte experimental**

Se llevan a cabo los análisis de liberación *in vitro* según el procedimiento de liberación con aparato 2 de la USP (paleta) a una temperatura de 37°C. La velocidad de giro del agitador se encuentra a 75 rpm (revoluciones por minuto) en 900 ml de una solución de tampón acetato de pH 4,5, que se prepara a partir de 29,9 g de acetato de sodio trihidratado y 16,6 ml de ácido acético glacial en 10 l de agua.

Los análisis se realizan a este respecto en condiciones de sumidero o de no sumidero.

Condiciones de sumidero: Se realiza la determinación de la velocidad de liberación de principio activo en condiciones de sumidero. Según la dosis de principio activo a ensayar, puede utilizarse para el ajuste de las condiciones de sumidero un tensioactivo, preferiblemente laurilsulfato de sodio. La solubilidad del medio para el principio activo (I) se ajusta eventualmente mediante la adición de tensioactivo, preferiblemente laurilsulfato de sodio, de modo que sea superior en un factor de 3 a 10 a la solubilidad de saturación de la dosis de principio activo a ensayar.

Condiciones de no sumidero: Se realizan los análisis para ensayar la sobresaturación (elevación de la solubilidad) sin la adición de un tensioactivo y con una dosis de liberación de principio activo de 20 mg de principio activo (I).

Los análisis de liberación *in vitro* descritos a continuación se llevaron a cabo en condiciones de no sumidero para demostrar el comportamiento de sobresaturación de las formulaciones ejemplares.

Formulaciones comparativas:

Para aclarar el comportamiento de sobresaturación de las formulaciones ejemplares 1 a 6 (véase a continuación) se determinaron como comparación

las liberaciones *in vitro* (condiciones de no sumidero) del principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I termodinámicamente estable, así como en una formulación de comprimido preparada mediante granulación en capa fluidificada de liberación rápida que contiene principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I.

Formulación comparativa 1.1

Liberación *in vitro* (condiciones de no sumidero) del principio activo (I) cristalino micronizado (X_{50} : 4 μ m, X_{90} = 10 μ m) en la modificación cristalina I, dosis de principio activo: 20 mg:

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	23	34	41	44

(Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

Formulación comparativa 1.2

Liberación *in vitro* (condiciones de no sumidero) de una formulación de comprimido que contiene 10 mg de principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I; dosis de principio activo: 20 mg mediante administración de 2 comprimidos por recipiente.

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	46	50	52	52

(Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

En la formulación de comprimido, se trataba de la composición y preparación del comprimido B descrito con respecto al documento WO 2005/060940 en la parte experimental bajo el epígrafe 5.1, que a continuación se laca con la siguiente composición de laca (en mg/comprimido):

Hidroxipropilmetilcelulosa, 15 mPa.s 1,5 mg

Polietilenglicol 3.350	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,485 mg
Óxido de hierro rojo	0,015 mg

Formulación ejemplar 1:

5 Mezcla fundida de principio activo en PEG 6000 que contiene principio activo (I) en modificación cristalina termodinámicamente metaestable:

Principio activo (I) micronizado (MOD 1)	200 g
Polietilenglicol 6000	<u>1.800 g</u>
	2.000 g

10 Preparación:

Se funde el polietilenglicol en un recipiente de reacción calentable (con agitador y sensor de temperatura). Después de alcanzar una temperatura de aprox. 210°C, se añade el principio activo (I) micronizado y se vuelve a calentar. Después de alcanzar una temperatura de 220-230°C, se descarga la
15 mezcla fundida transparente en placas y se enfrían éstas con ayuda de hielo seco. Después de raspar, se realiza la trituración en un molino de rebote de modo que se genera un producto en forma de polvo.

Liberación *in vitro* (condiciones de no sumidero) de la formulación ejemplar 1 (dosis de principio activo 20 mg):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	48	71	82	87

20 (Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 1 presenta claramente una solubilidad claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I) micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una

solubilidad mayor por un factor de 2.

Formulación ejemplar 2:

Extrusionado en estado fundido con hidroxipropilcelulosa que contiene principio activo (I) amorfo:

- 5
- Principio activo (I) micronizado (MOD 1)

450 g
- Hidroxipropilcelulosa (de tipo HPC-M, Nisso)

3.900 g
- Xilitol

900 g
- 5.250 g

Preparación:

- 10
- Se mezclan principio activo (I) micronizado, hidroxipropilcelulosa y xilitol y se procesan en un extrusor de doble tornillo (Leistritz Micro 18 PH) con una tobera de salida de 2 mm de diámetro. Se extrusiona la mezcla con un caudal de aprox. 1 kg/h y a las siguientes temperaturas de las zonas calentadas: 20°C (zona 1), 100°C (zona 2), 174°C (zona 3) y 194°C (zonas 4-8, así como salida de tobera). La hebra de extrusionado obtenida se corta en trozos de aproximadamente 1 mm de tamaño y a continuación se muelen en un molino de impactos.
- 15

Liberación *in vitro* (condiciones de no sumidero) de la formulación ejemplar 2 (dosis de principio activo 20 mg, fracción de tamizado < 315 µm):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	36	66	85	90

- 20
- (Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 2 presenta claramente una solubilidad claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I) micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una

solubilidad mayor por un factor de 2,1.

Formulación ejemplar 3:

Extrusionado en estado fundido con polivinilpirrolidona que contiene principio activo (I) amorfo:

5	Principio activo (I) micronizado (MOD 1)	220 g
	Polivinilpirrolidona (Kollidon 25, BASF)	1.985 g
	Xilitol	<u>245 g</u>
		2.450 g

Preparación:

- 10 Se mezclan principio activo (I) micronizado, polivinilpirrolidona y xilitol y se procesan en un extrusor de doble tornillo (Leistritz Micro 18 PH) con una tobera de salida de 2 mm de diámetro. Se extrusiona la mezcla con un caudal de aprox. 1 kg/h y las siguientes temperaturas de las zonas calientes: 20°C (zona 1), 100°C (zona 2), 180° (zona 3) y 200°C (zonas 4-8, así como salida de
- 15 tobera). La hebra de extrusionado obtenida se corta en trozos de aproximadamente 1 mm de tamaño y a continuación se muelen en un molino de impacto.

Liberación *in vitro* de la formulación ejemplar 3 (dosis de principio activo 20 mg, fracción de tamizado < 315 µm):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	66	93	97	97

- 20 (Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 3 presenta claramente una solubilidad claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I) micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una

solubilidad mayor por un factor de 2,4.

Formulación ejemplar 4:

Comprimidos que contienen principio activo (I) en la modificación cristalina metaestable en forma de una mezcla fundida con PEG.

5 Composición para comprimidos que contienen 10 mg de principio activo (I) (mg/comprimido):

Mezcla fundida de principio activo (I)-PEG 6000

	(véase el ejemplo 1)	100 mg*
	Celulosa microcristalina	270 mg
10	Manitol (Pearlitol SD 200, Roquette)	200 mg
	Croscarmelosa (Ac-Di-Sol, FMC)	20 mg
	Dióxido de silicio de alta dispersión	
	(Aerosil 200, Degussa)	4 mg
	Estearato de magnesio	<u>6 mg</u>
15		600 mg

(* La cantidad se adapta correspondientemente al contenido real de principio activo; la sustancia de equilibrado es celulosa microcristalina).

Preparación:

20 Se prepara una mezcla fundida de principio activo (I)-PEG como se describe en el ejemplo 1. Después de tamizar (0,63 mm), se añaden mezclando los coadyuvantes adicionales (véase la tabla superior) y se comprime esta mezcla en una prensa de comprimidos hasta comprimidos de formato oblongo de 17 x 7 mm con una resistencia a la flexión de aprox. 40 N.

25 Liberación *in vitro* (condiciones no de sumidero) de la formulación ejemplar 4 (dosis de principio activo 20 mg; 2 comprimidos/recipiente):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	65	78	88	93

(Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 4 presenta claramente una solubilidad claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I) micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una solubilidad mayor por un factor de 2,1.

Formulación ejemplar 5:

Comprimidos que contienen principio activo (I) amorfo en forma de un extrusionado fundido con HPC.

10 Composición para comprimidos que contienen 10 mg de principio activo (I) (mg/comprimido):

Extrusionado de principio activo (I)-HPC

(véase el ejemplo 2) 117 mg*

Celulosa microcristalina 253 mg

15 Azúcar de la leche (Tabletose, Meggle) 200 mg

Croscarmelosa (Ac-Di-Sol, FMC) 20 mg

Dióxido de silicio de alta dispersión

(Aerosil 200, Degussa) 4 mg

Estearato de magnesio 6 mg

20 600 mg

(* La cantidad se adapta correspondientemente al contenido real de principio activo; la sustancia de equilibrado es celulosa microcristalina).

Preparación:

Se prepara un extrusionado fundido de principio activo (I)-HPC como se describe en el ejemplo 2. Después de tamizar (0,4 mm), se añaden mezclando los coadyuvantes adicionales (véase la tabla superior) y se comprime esta mezcla en una prensa de comprimidos hasta dar comprimidos de formato oblongo de 17 x 7 mm con una resistencia a la flexión de aprox. 40 N.

Liberación *in vitro* (condiciones no de sumidero) de la formulación ejemplar 5 (dosis de principio activo 20 mg; 2 comprimidos/recipiente):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	100	101	101	101

(Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 5 presenta claramente una solubilidad claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I) micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una solubilidad mayor por un factor de 2,5.

Formulación ejemplar 6:

Granulado preparado según el procedimiento de disolución con polivinilpirrolidona que contiene principio activo (I) en forma amorfa:

Principio activo (I) micronizado (MOD 1)	4,0 g
Polivinilpirrolidona 25	28,0 g
Ácido acético glacial (ácido acético puro)	140,0 g
	172,0 g

Preparación:

Se disuelve el principio activo (I) en ácido acético glacial en un rotavapor a una temperatura de aprox. 90-100°C y a continuación se separa el disolvente por destilación a vacío. Se tritura en grueso la masa restante y transfiere a una

cámara de secado a vacío. Se realiza el secado a vacío durante aprox. 48 horas a una temperatura de 100-120°C. Se muele y tamiza el granulado (< 1 mm).

Liberación *in vitro* (condiciones no de sumidero) de la formulación
5 ejemplar 6 (dosis de principio activo 20 mg):

Tiempo (min)	15	30	60	90
Liberación (%)	79	82	83	83

(Paleta-USP, 75 rpm, 900 ml de tampón acetato, pH 4,5).

La formulación ejemplar 6 presenta claramente una solubilidad
claramente elevada (sobresaturación) en comparación con el principio activo (I)
micronizado (comparación 1.1). Después de 1 hora, es detectable una
10 solubilidad mayor por un factor de 2.

Biodisponibilidad

1) Estudio comparativo en ratas (3 mg/kg)

Para el análisis de la biodisponibilidad, se administraron a ratas Wistar macho 3 mg/kg de principio activo (I) por individuo:

- 15 a) en forma de la formulación ejemplar 1 (suspendida en agua)
 b) en forma de la formulación ejemplar 2 (suspendida en agua)
 c) en forma de la formulación ejemplar 3 (suspendida en agua)
 d) en forma del principio activo cristalino micronizado en la modificación
 cristalina I termodinámicamente estable (suspendido en metilhidroxietilcelulosa
20 acuosa al 0,5% (nombre comercial: Tylose MH 300)).

En la siguiente tabla, se enumeran los parámetros farmacocinéticos correspondientes (valores medios geométricos)

	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg·h/l)	AUC _{(0-24)norm} (kg·h/l)	C _{máx} (mg/l)	C _{máx,norm} (kg/l)
Formulación ejemplar 1	2,45	0,818	0,721	0,240
Formulación ejemplar 2	2,70	0,900	0,996	0,332
Formulación ejemplar 3	2,79	0,931	0,961	0,320
Principio activo cristalino micronizado	0,762	0,254	0,222	0,074

Resultado:

La formulación ejemplar 1 que contiene principio activo (I) en la
5 modificación cristalina termodinámicamente metaestable y las formulaciones
ejemplares 2 y 3 que contienen principio activo (I) en forma amorfa presentan
una biodisponibilidad claramente mejorada en comparación con la
administración del principio activo cristalino micronizado en la modificación
cristalina I termodinámicamente estable (factor de 3,2 para la formulación
10 ejemplar 1; factor de 3,5 para la formulación ejemplar 2, y factor de 3,7 para la
formulación ejemplar 3).

2) Estudio comparativo en perros (150 mg/kg)

Para analizar la biodisponibilidad, se administraron de forma cruzada a 4
perros Beagle 150 mg/kg de principio activo (I) por individuo:

- 15 e) en forma de la formulación ejemplar I (suspendida en agua)
- f) en forma del principio activo cristalino micronizado en la modificación
cristalina I (suspendido en metilhidroxietilcelulosa acuosa (al 0,5%) (nombre
comercial: Tylose MH 300) con adición de 2% de Solutol HS 15).

En la siguiente tabla se enumeran los parámetros farmacocinéticos correspondientes (valores medios geométricos):

	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg·h/l)	AUC _{(0-24)norm} (kg·h/l)	C _{máx} (mg/l)	C _{máx, norm} (kg/l)
Formulación ejemplar 1	44,5	0,297	7,54	0,050
Principio activo cristalino micronizado	12,2	0,081	2,22	0,015

Resultado:

La formulación ejemplar 1 que contiene principio activo (I) en la modificación cristalina termodinámicamente metaestable presenta una biodisponibilidad claramente mejorada en comparación con la administración del principio activo cristalino micronizado en la modificación cristalina I termodinámicamente estable (factor de 3,6).

3) Estudio comparativo en perros (20 mg por perro correspondiente a aprox. 2 mg/kg)

Para analizar la biodisponibilidad, se administraron de forma cruzada a cada uno de 4 perros Beagle 20 mg (es decir, aprox. 2 mg/kg) de principio activo (I) en forma de las siguientes formulaciones de comprimidos:

- a) en forma de la formulación comparativa 1.2 (administración respectivamente de 2 comprimidos/perro))
- f) en forma de la formulación ejemplar 4 (administración respectivamente de 2 comprimidos/perro):

En la siguiente tabla se enumeran los parámetros farmacocinéticos correspondientes (valores medios geométricos):

	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg·h/l)	AUC _{(0-24)norm} (kg·h/l)	C _{máx} (mg/l)	C _{máx,norm} (kg/l)
Formulación ejemplar 1	1,84	0,938	0,447	0,228
Principio activo cristalino micronizado	2,71	1,39	0,665	0,341

Resultado:

La formulación ejemplar 4 que contiene principio activo (I) en la modificación cristalina termodinámicamente metaestable presenta una 5 biodisponibilidad claramente mejorada en comparación con la formulación comparativa 1.2 (comprimido que contiene principio activo (I) cristalino micronizado en la modificación cristalina I termodinámicamente estable (factor de aprox. 1,5).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida de liberación rápida, caracterizada porque
- (a) contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable, y
- 10 (b) libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de menos de 2 horas según el procedimiento de liberación con aparato 2 (paleta) de la USP.
2. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de
- 15 como máximo 1 hora según el procedimiento de liberación con aparato 2 (paleta) de la USP.
3. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque esta forma de presentación muestra en ensayos de
- 20 liberación *in vitro* en condiciones no de sumidero un comportamiento de sobresaturación en comparación con el principio activo (I) micronizado en la modificación cristalina I termodinámicamente estable.
4. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 3,
- 25 caracterizada porque esta forma de presentación libera al menos una cantidad

mayor por un factor de 1,5 que 20 mg de principio activo (I) micronizado en la modificación cristalina I termodinámicamente estable en ensayos de liberación *in vitro* según el procedimiento de liberación con aparato 2 (paleta) de la USP en condiciones de no sumidero en 900 ml de tampón acetato de pH 4,5 sin
5 adición de tensioactivo a una velocidad de giro del agitador de 75 rpm en un intervalo de 1 hora a una cantidad total de principio activo a ensayar de 20 mg de principio activo (I).

5. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1 a 4,
10 caracterizado porque el principio activo (I) se amorfiza mediante un procedimiento de disolución o se transforma en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable.

6. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 5,
15 caracterizada porque se utiliza ácido acético como disolvente y se añaden uno o más coadyuvantes adecuados, preferiblemente polivinilpirrolidona, y el principio activo (I) se presenta en la mezcla presente según el procedimiento de disolución a una concentración del 0,1 al 30%.

20 7. Forma de presentación farmacéutica que contiene un granulado que contiene el principio activo (I) según la reivindicación 5.

8. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 7 en forma de una cápsula, un saquito o un comprimido.

9. Procedimiento para la preparación de una forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 5 a 8, caracterizado porque se prepara con la ayuda del procedimiento de disolución una mezcla que contiene el principio activo (I), que se muele, se mezcla con otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y a continuación se rellena en forma de saquito o cápsula o, después de mezclado con coadyuvantes de formación de comprimidos, se comprime, preferiblemente mediante formación directa de comprimidos, hasta dar comprimidos que finalmente pueden lacarse.
- 10 10. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque el principio activo (I) se amorfiza mediante un procedimiento de fusión o se transforma en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable.
- 15 11. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque se utilizan uno o más coadyuvantes adecuados, preferiblemente un polietilenglicol, en el procedimiento de fusión, y el principio activo (I) se presenta en la mezcla presente según el proceso de fusión a una concentración del 0,1 al 30%.
- 20 12. Forma de presentación farmacéutica que contiene una masa fundida de principio activo que contiene el principio activo (I) según la reivindicación 10.
13. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 12 en forma de una cápsula, un saquito o un comprimido.
- 25

14. Procedimiento para la preparación de una forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 10 a 13, caracterizado porque se prepara con la ayuda de un procedimiento de fusión una mezcla que contiene el principio activo (I), que se muele, se mezcla con otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y a continuación se rellena en saquitos o cápsulas o se comprime, después de mezclado con coadyuvantes de formación de comprimidos, preferiblemente mediante formación directa de comprimidos, hasta dar comprimidos que finalmente pueden lacarse.
- 10
15. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1 a 4, caracterizada porque el principio activo (I) se amorfiza mediante extrusión en estado fundido se transforma en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable.
- 15
16. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizada porque se utilizan como polímero en la extrusión en estado fundido hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (PVP), ascendiendo la proporción de polímero en el extrusionado fundido al menos al 40% y presentándose el principio activo (I) en el extrusionado fundido a una concentración del 0,1 al 20%.
- 20
17. Forma de presentación farmacéutica según una de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizada porque se añade al menos una sustancia farmacéuticamente adecuada a una concentración del 0,2 al 40% como
- 25

plastificante para el polímero y/o para reducir la temperatura de fusión del principio activo (I).

18. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 17,
5 caracterizada porque el aditivo farmacéuticamente adecuado es un alcohol de azúcar.

19. Forma de presentación farmacéutica que contiene un extrusionado fundido que contiene el principio activo (I) según la reivindicación 15.
10

20. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 19 en forma de una cápsula, un saquito o un comprimido.

21. Procedimiento para la preparación de una forma de presentación
15 farmacéutica según la reivindicación 15 a 20, caracterizado porque se prepara con la ayuda de la extrusión en estado fundido un extrusionado que contiene el principio activo (I), que se muele, se mezcla con otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados y a continuación se rellena en saquitos o cápsulas o se comprime, después de mezclado con coadyuvantes de
20 formación de comprimidos, preferiblemente mediante formación directa de comprimidos, hasta dar comprimidos que finalmente pueden lacarse.

22. Forma de presentación farmacéutica multiparticulada según una de las reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19.
25

23. Forma de presentación farmacéutica multiparticulada según la reivindicación 22, caracterizada porque el diámetro de la partícula asciende a 0,5 a 3,0 mm.
- 5 24. Forma de presentación farmacéutica que contiene formas de presentación farmacéutica multiparticuladas según una de las reivindicaciones 22 ó 23.
- 10 25. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 24 en forma de una cápsula, un saquito o un comprimido.
- 15 26. Procedimiento para la preparación de una forma de presentación farmacéutica multiparticulada como se define en una de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizado porque se prepara mediante extrusión en estado fundido una hebra extrusionada que contiene el principio activo (I) que se corta.
- 20 27. Procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado porque los cuerpos de moldeo obtenidos después del cortado de la hebra extrusionada se redondean.
28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 26 ó 27, caracterizado porque los cuerpos de moldeo obtenidos se lapan.
- 25 29. Medicamento que contiene una forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral con una liberación rápida del principio activo (I)

como se define en la reivindicación 1.

30. Uso de una forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene el principio activo (I) con liberación rápida del principio activo como se define en la reivindicación 1, para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

31. Uso de una forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene el principio activo (I) con liberación rápida como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

32. Uso según la reivindicación 30 ó 31 para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

33. Uso según la reivindicación 32 para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusiones y reestenosis después de una angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis de venas profundas.

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

35. Procedimiento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas mediante la administración de una forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene el
- 5 principio activo (I) con liberación rápida de principio activo como se define en la reivindicación 1.

FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE
ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO

ACTIVO

RESUMEN

- 5 La invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas de administración oral con liberación del principio activo rápida, 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida, que están en forma amorfa y/o contienen una modificación cristalina termodinámicamente metaestable con liberación rápida de principio
- 10 activo, así como a procedimientos para su preparación, su uso como medicamento, su uso para profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades, así como su uso para la preparación de un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

94



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s)		BAYER HEALTHCARE AG	
(72) Inventor(es):		BENKE, KLAUS	
(74) Apoderado:		JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102005047561.2	04-10-05	DE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04-05-08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 12-04 - 07	
Fecha de presentación de la solicitud: 21 -09 - 08		No.Publicación: WO2007/039122 A2	
No. de solicitud PCT/EP2006/ 009178			

(54) Título: FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO ACTIVO

Resumen: Forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N'-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida de liberación rápida, caracterizada porque

(a) contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificación cristalina CONTINUA AL RESPALDO...


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **BAYER HEALTHCARE AG**

(72) Inventor(es) **BENKE, KLAUS**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		102005047561.2		04-10-05		DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **04-05-08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **21-09-06**

No. de solicitud **PCT/EP2008/009178**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **12-04-07** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2007/039122 A2**

**(54) Título: FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL
CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO ACTIVO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais 102005047561.2 04-10-05 DE	(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG (72) Inventor(es) BENKE, KLAUS (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-05-2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21 -09 - 06 No. de solicitud PCT/EP2006/009178	(87) Publicación Internacional Fecha: 12-04 - 07 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2007/039122 A2
(54) Título: NUEVA FORMA POLIMÓRFICA Y LA FORMA AMORFA DE 5-CLORO-N-(((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)-FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}-METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA	

Resumen - Reivindicación(es):

Forma de presentación farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N-
 ({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida de
 liberación rápida, caracterizada porque

(a) contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable, y

(b) libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de menos de 2 horas según el procedimiento de liberación con aparato 2 (paleta) de la USP.

97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034001-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:47:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Evt: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26.602
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

Este recibo debe ser
únicamente para trámites
Mario Delgado Echeverry
Marca: PCT/6/2006/009176
Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1103815	02/04/2008	16,034,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034001- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 15:47:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

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 []

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 04 ABR 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 360 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

99

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

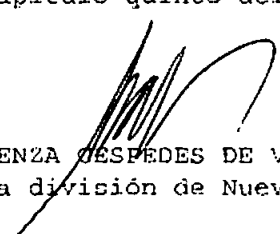
REFERENCIA	Radicación No.	08 34001
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009178
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6262

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Se sugiere al solicitante, para eventos futuros, radicar la solicitud tal y como fue presentada en fase internacional y, omitir en su totalidad la presentación de documentos que no correspondan a la solicitud real (folios 3 a 25).
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 MAYO 2008
adpa11