

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. – Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034001- -00007-0000

Fecha: 2012-05-10 15:05:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 36

REFERENCIA: Expediente No. 08 – 034.001

TÍTULO: “FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN RÁPIDA DE PRINCIPIO ACTIVO”

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AG.

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 1961 del 10 de febrero de 2012.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AG.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 1961 del 10 de febrero de 2012.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Título

El Examinador Técnico de Patentes objeto el titulo de la solicitud porque:

“El título es muy general, y no permite relacionarlo con el objeto de la invención, por lo tanto, se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria”

R/: Nuestro poderdante se permite modificar el título como sigue:

“FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL QUE CONTIENEN 5-CLORO-N-(((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA”

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Reivindicaciones

El Examinador Técnico de Patentes objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

“Las reivindicaciones 1 a 29 se encuentran reivindicadas en términos de la característica “liberación rápida”, la cual es conferida por los componentes que se encuentran en la formulación, por lo tanto, se sugiere reivindicar especificando claramente los componentes, sus proporciones y que además se encuentren debidamente soportadas en la descripción.”

“La reivindicación independiente 1, es reclamada por el solicitante en los siguientes términos: “Forma de presentación farmacéutica sólida.... caracterizada porque... libera un 80% del principio activo (I) en un intervalo de menos de 2 horas ...”, lo cual consiste en un resultado a esperar, la reivindicación tal y como se reclama en la solicitud, incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales y las proporciones de los componentes, que contribuyen a la obtención de ese efecto. Estas observaciones también aplican para las reivindicaciones dependientes 2 a 4”.

La reivindicación 5 no es clara porque se reclama, la forma de presentación farmacéutica ya reclamada, sin aportar ninguna característica técnica adicional, porque ya en la reivindicación 1 se establece que activo puede encontrarse en forma amorfa o cristalina. Se sugiere eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio. Lo mismo se determina para las reivindicaciones dependiente 6”.

Las reivindicaciones 10-11, 12, 15-19 aunque son encabezadas como una forma farmacéutica, pero su caracterización hace referencia a procedimientos como amorfizar el activo y extrusionados fundidos, lo cual no corresponde a características técnicas esenciales de la formulación, por lo tanto, se sugiere al solicitante realizar las modificaciones pertinentes”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar lo siguiente:

De acuerdo a las sugerencias del Examinador Técnico de Patentes se procedió a modificar el capítulo reivindicatorio, donde:



- La reivindicación 1 se modificó incluyendo el contenido de las reivindicaciones 5, 6, 10, 11, 15 y 16 presentadas originalmente. Además, se especifico con más detalle la expresión "uno o varios coadyuvantes adecuados" de la reivindicación 11 presentada originalmente. Lo anterior, se encuentra sustentado en la memoria descriptiva, **página 6, líneas 6 a 11.**
- La reivindicación 2 es igual a la reivindicación 7 presentada originalmente.
- La reivindicación 3 es igual a la reivindicación 12 presentada originalmente.
- La reivindicación 4 es igual a la reivindicación 19 presentada originalmente.
- La reivindicación 5 es igual a las reivindicaciones 8, 13 y 20 presentadas originalmente.
- La reivindicación 6 es igual a la reivindicación 9 presentada originalmente. Se especificó con más detalle la expresión "otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados" de la reivindicación 9 presentada originalmente. Lo anterior, está sustentado en la descripción **página 8, líneas 24 a 32, y en la página 9, líneas 1 a 6.**
- La reivindicación 7 es igual a la reivindicación 14 presentada originalmente. Se especificó con más detalle la expresión "otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados" de la reivindicación 14 presentada originalmente. Lo anterior, está sustentado en la descripción **página 8, líneas 24 a 32, y en la página 9, líneas 1 a 6.**



- La reivindicación 8 es igual a la reivindicación 17 presentada originalmente. Se especifico con más detalle la expresión “al menos una sustancia farmacéuticamente adecuada” de la reivindicación 17 presentada originalmente. La anterior modificación está sustentada en la descripción **en la página 8, líneas 3 a 7.**
- La reivindicación 9 es igual a la reivindicación 18 presentada originalmente. Se especificó con más detalle la expresión “alcohol de azúcar” de la reivindicación 18 presentada originalmente. La anterior modificación está sustentada en la descripción **en la página 8, líneas 6 y 7.**
- La reivindicación 10 es igual a la reivindicación 21 presentada originalmente. Se eespecificó con más detalle la expresión “otros coadyuvantes farmacéuticamente adecuados” de la reivindicación 21 presentada originalmente. Lo anterior, está sustentado en la descripción **en la página 8, líneas 24 a 32, y en la página 9, líneas 1 a 6.**
- Las reivindicaciones 11 a 14 son iguales a las reivindicaciones 22 a 25 presentadas originalmente.
- La reivindicación 15 es igual a la reivindicación 26 presentada originalmente, donde se especifico con más detalle la reivindicación 26 presentada originalmente. La anterior modificación está sustentada en la descripción en la **página 7, líneas 15 a 18.**
- Las reivindicaciones 16 a 18 son iguales a las reivindicaciones 27 a 29 presentadas originalmente.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

- Se **eliminaron las reivindicaciones 2, 3, 4 y de 30 a 35** presentadas originalmente, teniendo en cuenta que estas se refieren al uso que no es patentable de acuerdo al Artículo 14 y a la excepción a la patentabilidad, artículo 20, literales (a) – (d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Por lo expresado anteriormente, se reenumeraron las reivindicaciones y las dependencias de las reivindicaciones.

Por lo tanto se presenta un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** de la invención, de acuerdo a lo requerido por el Examinador Técnico de Patentes y el cual comprende **dieciocho (18) Nuevas Reivindicaciones** en cinco folios, que cumplen con los requisitos de claridad exigidos por el art. 30 de la Decisión 486.

2. DEL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Novedad.

De acuerdo al análisis del examen técnico, el Examinador concluye que la novedad se ve afectada por los documentos **D1 (WO 2005/060940)** y **D2 (US2003153610)** donde expresa:

*“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 ya habían sido divulgadas previamente en **D1**, el cual da a conocer una forma farmacéutica sólida que contiene el compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, en forma cristalina”.*

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 ya habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer una forma farmacéutica sólida que contiene el compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofenocarboxamida, en forma cristalina o amorfa”.

“En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.”

Las reivindicaciones dependientes, 2-8, 10 y 13 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.”

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar lo siguiente:

Se suprime en la primera página de la descripción el texto siguiente:

“Cuando se refiere en adelante al principio activo (I), se comprenden a este respecto todas las modificaciones cristalinas 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 (I), así como los hidratos, los solvatos y sus cristalizados respectivos”.

Esta frase inducía a confusión pues la forma de dosificación cubierta por esta patente contiene el principio activo (I) en forma de modificaciones cristalinas termodinámicamente metaestables o en forma amorfa.

Por lo cual solicitante adjunta nuevo **CAPÍTULO DESCRIPTIVO** de la solicitud de patente de invención en estudio, en veintisiete (21 folios)

En el documento **D1 (W02005/060940)** se menciona una forma cristalina del compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofeno-carboxamida (I) (**ver documento D1**, página 2, líneas 27 y 28). Esta forma cristalina es la modificación cristalina en la que se obtiene el ingrediente activo (I) cuando se prepara siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 44 del



Abogados Consultores – Marcas y Patentes

documento WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* 2001, 135, 92625) (véase también el **documento D1**, página 1, líneas 7 a 11).

Se menciona la misma forma cristalina en la **página 1, líneas 7 a 9** de la presente solicitud. La forma cristalina se define como “modificación cristalina I” y, por lo tanto, es diferente a la “modificación cristalina termodinámicamente metaestable” y a la “forma amorfa” abarcadas por las reivindicaciones de la presente solicitud. La diferencia entre las formas cristalinas se explica en la página 1 de la presente solicitud, así como en los ejemplos. Además, la diferencia en la biodisponibilidad de estas tres formas se demuestra con los datos de los ejemplos de las páginas 16 a 18 (estudios de biodisponibilidad). Debido a que las “formas cristalinas” mencionadas en las reivindicaciones del **documento D1** y en las reivindicaciones de la presente solicitud son diferentes y la “modificación cristalina termodinámicamente metaestable” y la “forma amorfa” mencionadas en la presente solicitud muestran una biodisponibilidad mejorada sobre la “modificación cristalina I”, la presente solicitud muestra una actividad inventiva sobre el **documento D1**.

Además, el concepto de amorfización se menciona en el **documento D1**, pero también en el mismo párrafo del **documento D1** se menciona que “... el procedimiento de disolución se muestra problemático, debido a que el compuesto activo (I) es también poco soluble en disolventes farmacéuticamente aceptables tales como etanol o acetona. La amorfización del compuesto activo por medio del procedimiento de fusión es también desventajoso debido al alto punto de fusión del compuesto activo (aproximadamente 230 °C), ya que durante la preparación se forma una alta proporción no deseable de componentes de degradación”. Por lo tanto, **el documento D1** enseña en contra del uso del compuesto en una “forma amorfa”. En nuestra opinión, la presente solicitud muestra una actividad inventiva sobre **el documento D1**.



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

El documento D2 (US2003153610) es un miembro de la familia del documento WO01/47919. Tal como se ha mencionado anteriormente, la forma cristalina es la modificación cristalina en la que se obtiene el ingrediente activo (I) cuando se prepara siguiendo el método descrito en el Ejemplo 44 del documento WO 01/47919 (*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 92625) (véase también el documento D1, página 1, líneas 7 a 11). La forma cristalina se define como “modificación cristalina I” y, por lo tanto, es diferente a la “modificación cristalina termodinámicamente metaestable” y a la “forma amorfa” abarcadas por las reivindicaciones de la presente solicitud.

Por lo mencionado anteriormente, queda claramente demostrado que existen diferencias técnicas sustanciales entre los documentos D1 y D2 con respecto a la presente solicitud de patente de invención de nuestro mandatario, puesto que no ha sido divulgada previamente la invención, por lo tanto es **NOVEDOSA** con relación a los documentos D1 y D2.

Finalmente, nuestro poderdante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes, lo siguiente:

- **NUEVO TITULO DE LA INVENCION: “FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL QUE CONTIENEN 5-COLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL)METIL-2-TIOFENOCARBOXAMIDA”**
- **DESCRIPCION DE LA INVENCION** en veintiún (21) folios
- Un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **dieciocho (18) Reivindicaciones** en cinco (5) folios.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

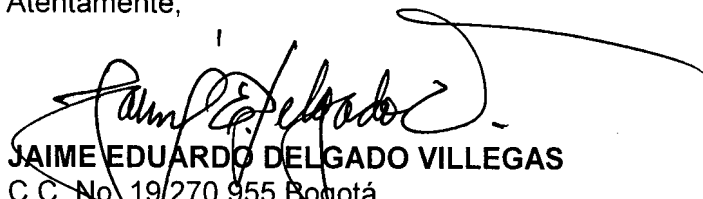
Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdeaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

Por lo anterior, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 1961 del 10 de febrero de 2012, quedando demostrado que la presente solicitud cumple con los requisitos técnicos de **NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; por lo cual solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL QUE CONTIENEN 5-CLORO-N-(((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORFOLINIL)FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL} METIL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA”** a nombre de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AG**.

Atentamente,



JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexos:
Nueva Descripción
Nuevas Reivindicaciones.

FORMAS DE PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDAS DE
ADMINISTRACIÓN ORAL QUE CONTIENEN 5-CLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-
OXO-4-MORFOLINIL)FENIL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-IL}METIL)-2-
TIOFENOCARBOXAMIDA

5

La presente invención se refiere a formas de presentación farmacéutica sólidas de administración oral que contienen 5-cloro-N-((5S)-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

10 rápida de principio activo, así como a procedimientos para su preparación, su aplicación 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.

15 La 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida es un inhibidor del factor de coagulación 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

20 se incluye como referencia con la presente).

En el desarrollo de formulación, han de tenerse en cuenta las 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

25 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

30 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.

5 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*-({(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/o de una modificación cristalina termodinámicamente
10 metaestable y porque liberan un 80% del principio activo (I) durante un intervalo de como máximo 2 hors 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
15 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 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),
20 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 liberación con aparato 2 de la USP (paleta, 75 rpm).

En una forma de realización preferida de la presente invención, se libera un
25 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 presentación según la invención parcial o totalmente en forma amorfa y/o de modificación cristalina termodinámicamente metaestable. Preferiblemente, las formas de
30 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 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 principio activo (I) en forma amorfa en una cantidad, referida a la cantidad total 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 (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 .

Para la preparación de formas de presentación farmacéutica según la invención, pueden utilizarse todas las modificaciones cristalinas 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 (I), así como los hidratos, los solvatos y sus cristalizados

respectivos.

Para la amorfización de los principios activos y para la obtención de 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, 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 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) 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 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%, 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 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, 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.

5 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,
10 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
15 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:

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
20 respecto, pueden añadirse coadyuvantes farmacéuticamente habituales como, por ejemplo, cargas, agentes reguladores del flujo, adsorbentes, humectantes, aromas y colorantes.

Además, el producto que contiene principio activo (I) en forma amorfa o de modificaciones cristalinas metaestables puede procesarse posteriormente hasta
25 formulaciones de comprimido. Para ello, puede cortarse, molerse y mezclarse con coadyuvantes de formación de comprimidos habituales como 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,
30 sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina), potenciadores de la desintegración/agentes disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa entrecruzada), crospovidona

(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 magnesio, estearato de calcio, 5 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 10 hasta comprimidos y eventualmente se lacan estos a 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 15 titanio u óxidos de 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 con la 20 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 25 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 preferencia, el 30 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 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 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.

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 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 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 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.

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 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 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 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 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*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofeno-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 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 amorfa.

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

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
10 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
15 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
20 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
25 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:

30 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.

5 Formulación comparativa 1.1

Liberación *in vitro* (condiciones de no sumidero) del principio activo (I) cristalino micronizado (X_{50} : 4 μm , X_{90} = 10 μm) 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).

10 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

15 (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):

20 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:

25 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

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 mezcla fundida transparente en placas y se enfrían éstas con ayuda de hielo seco. Después de raspar, se realiza la tritución 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

(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:

Principio activo (I) micronizado (MOD 1)	450 g
Hidroxipropilcelulosa (de tipo HPC-M, Nisso)	3.900 g
Xilitol	<u>900 g</u>
	5.250 g

Preparación:

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.

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

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

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:

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

Principio activo (I) micronizado (MOD 1)	220 g
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25, BASF)	1.985 g
Xilitol	<u>245 g</u>
15	2.450 g

Preparación:

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 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.

25 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

(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.

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*
10	Celulosa microcristalina	270 mg
	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
15	Estearato de magnesio	<u>6 mg</u>
		600 mg

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

Preparación:

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.

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

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.

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*

10 Celulosa microcristalina 253 mg

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

15 Estearato de magnesio 6 mg

600 mg

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

Preparación:

20 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.

25 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:

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

Preparación:

10 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).

15 Liberación *in vitro* (condiciones no de sumidero) de la formulación 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 solubilidad mayor por un factor de 2.

Biodisponibilidad

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

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

- 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
- 30 cristalina I termodinámicamente estable (suspendido en metilhidroxietilcelulosa

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

5 Resultado:

La formulación ejemplar 1 que contiene principio activo (I) en la 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 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)

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

- 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).

20 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)	$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	$C_{m\acute{a}x,norm}$ (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)	$C_{m\acute{a}x}$ (mg/l)	$C_{m\acute{a}x,norm}$ (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

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 que puede administrarse oralmente que comprende 5-cloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofenocarboxamida y que es de liberación rápida, caracterizada porque
- comprende principio activo (I) en forma amorfa o de modificación cristalina
- 10 termodinámicamente metaestable, y
- en la que el principio activo (I) se amorfiza o se convierte en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable mediante un procedimiento de disolución en el que se usa ácido acético como disolvente y se añade polivinilpirrolidona, y el principio activo (I) está presente en la mezcla resultante del
- 15 procedimiento de disolución a una concentración del 0,1 al 30 %,
- o
- en la que el principio activo (I) se amorfiza o se convierte en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable mediante un procedimiento de fusión, usándose en el procedimiento de fusión polietilenglicoles o mezclas de
- 20 polietilenglicoles, y el principio activo (I) está presente en la mezcla resultante después del proceso de fusión a una concentración del 0,1 al 30 %,
- o
- en la que el principio activo (I) se amorfiza o se convierte en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable mediante extrusión en estado fundido
- 25 en la que se usa como polímero en la extrusión en estado fundido hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (PVP), siendo la proporción de polímero en el extrusionado fundido de al menos el 40 % y estando presente el principio activo (I) en el extrusionado fundido a una concentración del 0,1 al 20 %.
- 30 2. Forma de presentación farmacéutica que comprende gránulos que comprenden el principio activo (I) según la reivindicación 1.

3. Forma de presentación farmacéutica que contiene una masa fundida de principio activo según la reivindicación 1 que comprende el principio activo (I).
4. Forma de presentación farmacéutica que comprende un extrusionado fundido según la reivindicación 1 que comprende el principio activo (I).
5. Forma de presentación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en forma de una cápsula, de un saquito o de un comprimido.
6. Procedimiento de producción de una forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1, 2 ó 5, caracterizado porque se prepara con ayuda del procedimiento de disolución una mezcla que comprende el principio activo (I) y se muele, se mezcla con cargas y aglutinantes de secado tales como 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 maltodextrinas, y/o promotores de disgregación/disgregantes tales como carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), 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, y/o lubricantes, deslizantes y reguladores de flujo tales como ácido fumárico, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, alcoholes grasos de alto peso molecular, polietilenglicoles, almidón (almidón de trigo, arroz, maíz o patata), talco, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, carbonato de magnesio o silicato de calcio, adsorbentes, aromas y colorantes, y después se envasa en forma de saquitos o cápsulas o, después de mezclar con excipientes de formación de comprimidos, se prensa preferentemente mediante compresión directa dando comprimidos, que finalmente pueden recubrirse.
7. Procedimiento de producción de una forma de presentación farmacéutica según las reivindicaciones 1, 3 y 5, caracterizado porque se prepara con ayuda del

procedimiento de fusión una mezcla que comprende el principio activo (I) y se muele, se mezcla con cargas y aglutinantes de secado tales como 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 maltodextrinas, y/o promotores de disgregación/disregantes tales como carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosag reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), 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, y/o lubricantes, deslizantes y reguladores de flujo tales como ácido fumárico, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, alcoholes grasos de alto peso molecular, polietilenglicoles, almidón (almidón de trigo, arroz, maíz o patata), talco, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, carbonato de magnesio o silicato de calcio, adsorbentes, aromas y colorantes, y después se envasa en forma de saquitos o cápsulas o, después de mezclar con excipientes de formación de comprimidos, se prensa preferentemente mediante compresión directa dando comprimidos, que finalmente pueden recubrirse.

8. Procedimiento de producción de una forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado porque en el procedimiento de extrusión en estado fundido se añade polietilenglicol, polimetacrilatos, polimetilmetacrilatos, poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo y/o glicéridos poliglicolizados saturados (Gelucire, Gattefosse) y/o alcoholes de azúcares tales como eritritol, maltitol, manitol, sorbitol y/o xilitol a una concentración del 0,2 al 40 % como plastificante para el polímero del principio activo (I).

9. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque se añade eritritol, maltitol, manitol, sorbitol o xilitol.

10. Procedimiento de producción de una forma de presentación farmacéutica

según las reivindicaciones 1, 4 ó 5, caracterizado porque se produce mediante extrusión en estado fundido un extrusionado que comprende el principio activo (I) y se muele, se mezcla con cargas y aglutinantes de secado tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato de 5 dicalcio, fosfato de tricalcio, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa, dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrinas, y/o promotores de disgregación/disgregantes tales como carboximetilcelulosa, croscarmelosa (carboximetilcelulosa reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), L-HPC (hidroxipropilcelulosa poco sustituida), carboximetilalmidón de 10 sodio, glicolato de sodio de almidón de patata, almidón parcialmente hidrolizado, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz o almidón de patata, y/o lubricantes, deslizantes y reguladores de flujo tales como ácido fumárico, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, alcoholes grasos de alto peso molecular, polietilenglicoles, almidón (almidón de 15 trigo, arroz, maíz o patata), talco, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, carbonato de magnesio o silicato de calcio, adsorbentes, aromas y colorantes, y después se envasa en forma de saquitos y cápsulas o, después de mezclar con excipientes de formación de comprimidos, se prensa preferentemente mediante compresión directa dando comprimidos, que finalmente pueden recubrirse.

20

11. Forma de presentación farmacéutica multiparticulada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
12. Forma de presentación farmacéutica multiparticulada según la 25 reivindicación 11, caracterizada porque el diámetro de las partículas es de 0,5 a 3,0 mm.
13. Forma de presentación farmacéutica que comprende formas de presentación farmacéutica multiparticuladas según cualquiera de las 30 reivindicaciones 11 ó 12.
14. Forma de presentación farmacéutica según la reivindicación 13 en forma de

una cápsula, de un saquito o de un comprimido.

15. Procedimiento para la preparación de una forma de presentación farmacéutica multiparticulada tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque se produce mediante extrusión en estado fundido una hebra extrusionada que comprende el principio activo (I) y se corta, en el que se usa hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (PVP) como polímero en la extrusión en estado fundido, siendo la proporción de polímero en el extrusionado en estado fundido de al menos el 40 % y estando presente el principio activo (I) en el extrusionado en estado fundido a una concentración del 0,1 al 20 %.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque los artículos moldeados obtenidos después de cortar la hebra extrusionada se redondean.

15

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, caracterizado porque los artículos moldeados obtenidos se recubren.

18. Medicamento que comprende una forma de presentación farmacéutica sólida que puede administrarse oralmente y presenta una liberación rápida, tal como se ha definido en la reivindicación 1, del principio activo.

20

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

RESUMEN

La invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica sólidas de
5 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 activo, así
como a procedimientos para su preparación, su uso como medicamento, su uso
10 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.