

Lo que se reivindica:

1. Una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende:
  - a. una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización que consisten esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH;
  - b. un aglutinante que es celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de las mismas;
  - c. un relleno que es lactosa monohidrato;
  - d. un desintegrante; y
  - e. un lubricante;en donde milvexian en forma libre está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 40 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida; y  
en donde el aglutinante y la lactosa monohidrato están presentes en una proporción de peso (aglutinante:lactosa monohidrato) que varía de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 3:1.
2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en donde el polímero enterosoluble dependiente del pH es soluble en un medio acuoso a un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,8.
3. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 11,0 % en peso a aproximadamente 21,0 % en peso de milvexian en forma libre
4. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 16,67 % en peso de milvexian en forma libre.
5. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero enterosoluble dependiente del pH es hidroxipropilmetilcelulosa-AS MG.

6. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dispersión sólida amorfa secada por pulverización tiene una distribución mediana del tamaño de partícula de  $D_{V,50} \leq 45 \mu\text{m}$ .
7. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 13,3 % en peso a aproximadamente 53,3 % en peso de la dispersión sólida amorfa secada por pulverización.
8. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 14,67 % en peso a aproximadamente 28,0 % en peso de la dispersión sólida amorfa secada por pulverización.
9. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 22,22 % en peso de la dispersión sólida amorfa secada por pulverización.
10. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aglutinante es celulosa microcristalina silicificada.
11. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 21,0 % en peso a aproximadamente 71,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada.
12. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 31,0 % en peso a aproximadamente 61,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada.
13. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 38,0 % en peso a aproximadamente 48,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada.
14. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 43,07 % en peso de celulosa microcristalina silicificada.

082867.000394

15. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 25,0 % en peso a aproximadamente 33,0 % en peso de lactosa monohidrato.
16. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 28,71 % en peso de lactosa monohidrato.
17. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el desintegrante es croscarmelosa de sodio.
18. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 3,0 % en peso a aproximadamente 7,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.
19. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida comprende aproximadamente 5,0 % en peso de croscarmelosa de sodio.
20. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
21. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 2,0 % en peso de estearato de magnesio.
22. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende aproximadamente 1,0 % en peso (peso/peso) de estearato de magnesio.
23. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que consiste esencialmente en:
  - a) aproximadamente 11,0 % en peso a aproximadamente 21,0 % en peso de milvexian en forma libre,
  - b) aproximadamente 14,67 % en peso a aproximadamente 28,0 % en peso de dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización,

082867.000394

- c) aproximadamente 38,0 % en peso a aproximadamente 48,0 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90),
  - d) aproximadamente 25,0 % en peso a aproximadamente 33,0 % en peso de lactosa monohidrato,
  - e) aproximadamente 3,0 % en peso a aproximadamente 7,0 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - f) aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 1,5 % en peso de estearato de magnesio.
24. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que consiste esencialmente en
- a) aproximadamente 16,67 % en peso de milvexian en forma libre,
  - b) aproximadamente 22,22 % en peso de dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización,
  - c) aproximadamente 43,07 % en peso de celulosa microcristalina silicificada (SMCC 90),
  - d) aproximadamente 28,71 % en peso de lactosa monohidrato,
  - e) aproximadamente 5,0 % en peso de croscarmelosa de sodio; y
  - f) aproximadamente 1,0 % en peso de estearato de magnesio.
25. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica sólida es una mezcla de polvo que fluye libremente.
26. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 25, en donde la mezcla de polvo que fluye libremente tiene una densidad compactada de aproximadamente 0,56 g/ml.
27. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 25 o 26, en donde la mezcla de polvo que fluye libremente tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,47 g/ml.

082867.000394

28. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde la mezcla de polvo que fluye libremente tiene un coeficiente de función de flujo (corte en anillo) de 10,28.
29. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en donde la mezcla de polvo que fluye libremente tiene un ángulo de reposo de 50,17.
30. Una forma farmacéutica unitaria para administración oral que comprende la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
31. Una cápsula farmacéutica que comprende la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
32. Un núcleo de comprimido farmacéutico que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
33. Un núcleo de comprimido farmacéutico formado por compresión directa de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
34. Un comprimido farmacéutico recubierto con película que comprende el núcleo del comprimido farmacéutico de la reivindicación 32 o de la reivindicación 33, y un recubrimiento de película que recubre la superficie exterior del núcleo del comprimido farmacéutico.
35. El comprimido farmacéutico recubierto con película de la reivindicación 34, en donde el recubrimiento de película comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico y talco; o en donde el recubrimiento de película comprende copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico.
36. El comprimido farmacéutico recubierto con película de la reivindicación 34 o 35, en donde el recubrimiento de película es alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico y talco.
37. El comprimido farmacéutico recubierto con película de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en donde el recubrimiento de película comprende aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 4,0 % del aumento de peso del comprimido sin recubrir.

38. El comprimido farmacéutico recubierto con película de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37, en donde el recubrimiento de película comprende aproximadamente 3,0 % del aumento de peso del comprimido sin recubrir.
39. Un comprimido farmacéutico que comprende:
- a. un núcleo que comprende:
    - i. una dispersión sólida amorfa (SDP) secada por pulverización que consisten esencialmente en milvexian en forma libre y un polímero enterosoluble dependiente del pH;
    - ii. un aglutinante seleccionado de celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC) o una combinación de las mismas;
    - iii. lactosa monohidrato;
    - iv. un desintegrante;
    - v. un lubricante; y
  - b. un recubrimiento de película que cubre el núcleo que comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico y talco; o un recubrimiento de película que comprende copolímero de injerto de polietilenglicol-alcohol polivinílico.
- en donde milvexian está presente en una cantidad que varía entre aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso del peso total del núcleo; y
- en donde el aglutinante y la lactosa monohidrato están presentes en el núcleo en una proporción en peso (aglutinante:lactosa monohidrato) que varía entre aproximadamente 3:2 y aproximadamente 3:1.
40. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 39, en donde el comprimido comprende aproximadamente 25 mg de milvexian.
41. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 39, en donde el comprimido comprende aproximadamente 100 mg de milvexian.
42. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41, en donde el comprimido tiene una friabilidad de menos del 0,5 %.

082867.000394

43. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42, en donde el comprimido tiene un tiempo de desintegración de menos de 2 minutos.
44. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42, en donde el comprimido tiene un tiempo de desintegración de menos de 20 segundos.
45. Una dispersión sólida amorfa que comprende 75 % en peso de milvexian y 25 % en peso de un polímero enterosoluble dependiente del pH, en donde la dispersión sólida amorfa tiene una distribución de tamaño de partícula mediana de  $D_{V,50} \leq 45 \mu\text{m}$ .
46. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 45, en donde el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa-AS-MG.

082867.000394