

(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  
21. Juni 2012 (21.06.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2012/080184 A2**

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**  
*A61K 9/10* (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2011/072479
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**  
12. Dezember 2011 (12.12.2011)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**  
10 2010 063 127.2  
15. Dezember 2010 (15.12.2010) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** **MOTZKUS, Susanne** [AT/DE]; Magdalenenstr. 39a, 16552 Schildow (DE). **KRAUSE, Michael** [DE/DE]; Koserstr. 17, 14195 Berlin (DE).
- (74) **Gemeinsamer Vertreter:** **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)



**WO 2012/080184 A2**

(54) **Title:** LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH CAN BE ADMINISTERED ORALLY AND CONTAIN 5-CHLORO-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHENE CARBOXAMIDE

(54) **Bezeichnung :** FLÜSSIGE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND 5-CHLOR-N-((5S)-2-OXO-3-[4-(3-OXO-4-MORPHOLINYL)-PHENYL]-1,3-OXAZOLIDIN-5-YL)-METHYL)-2-THIOPHENCARBOXAMID

(57) **Abstract:** The present invention relates to liquid pharmaceutical compositions which contain 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophene carboxamide, to the production thereof and to the use thereof for the prophylaxis and/or treatment of diseases.

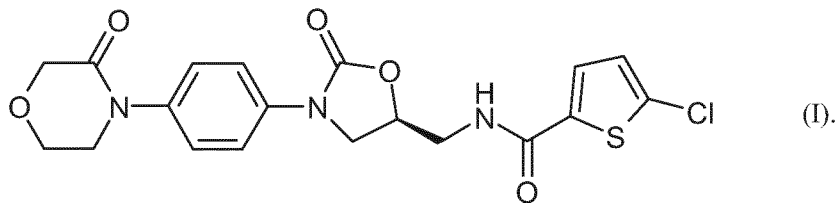
(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen, die 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarbox-amid enthalten, deren Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

- 1 -

**Flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

Die vorliegende Erfindung betrifft flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzungen, die 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid enthalten, deren Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

Die Verbindung 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)



10

Die Verbindung der Formel (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann, insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen, wie in WO 01/47919 beschrieben. Die Verbindung der Formel (I) ist bekannt unter dem INN Rivaroxaban oder dem Handelsnamen Xarelto®.

Wenn im folgenden von der Verbindung der Formel (I) die Rede ist, so sind damit 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 sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate, wie in WO 2009/149851 beschrieben, mit umfasst.

Bei der Formulierungsentwicklung sind die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften der Verbindung der Formel (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die schlechte Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C) und der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C der Verbindung der Formel (I) in der Kristallmodifikation, in der die Verbindung der Formel (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 unter Beispiel 44 beschriebenen Verfahren erhalten wird und die im folgenden als Modifikation I bezeichnet wird.

- 2 -

Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit können sich Schwierigkeiten wie eine unzureichende Bioverfügbarkeit sowie eine erhöhte biologische Variabilität der Absorptionsrate ergeben.

Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern wurden verschiedene Entwicklungskonzepte verfolgt:

5 WO 2005/060940 beschreibt, wie durch eine spezielle Behandlung der Oberfläche der Verbindung der Formel (I) im Rahmen der Feuchtgranulierung und die Verwendung dieser Verbindung in hydrophilisierter Form bei der Herstellung von festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen eine signifikante Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit erreicht wird. Hier ist die Tablette B aus WO 2005/060940 zu betrachten.

10 WO 2007/039122 beschreibt schnellfreisetzende Darreichungsformen, die die Verbindung der Formel (I) in amorpher Form oder einer semi-stabilen Kristallmodifikation enthalten. Die Verwendung dieser Modifikationen führen zu einer verbesserten Löslichkeit und Bioverfügbarkeit.

15 WO 2010/003641 beschreibt die Verbesserung der Freisetzung der Verbindung der Formel (I) aus pharmazeutischen Zusammensetzungen, die neben der Verbindung der Formel (I), einen Lösungsvermittler und einen Pseudoemulgator als Hilfsstoffe enthalten. Die beschriebenen Zusammensetzungen werden einerseits zu Tabletten verarbeitet oder als Granulate beziehungsweise Pellets in Sachets oder Kapseln abgefüllt.

20 Alle beschriebenen, schnellfreisetzenden Zusammensetzungen haben den Nachteil, dass es sich um feste, orale Zusammensetzungen wie Tabletten oder Kapseln handelt. Kinder, ältere Menschen und körperlich beeinträchtigte Personen haben Schwierigkeiten, feste Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln ganz zu schlucken.

Andererseits sind die beschriebenen Zusammensetzungen Granulate und Pellets in Sachets, die zwar leichter zu schlucken, aber nicht einfach nach den jeweiligen Körpermaßen der Patienten, insbesondere von Kindern, flexibel zu dosieren sind.

25 Anders als Tabletten können flüssige Zusammensetzungen leicht geschluckt werden. Die Leichtigkeit des Schlucken fördert bei vielen Patienten zusätzlich die Einhaltung der ärztlichen Anweisungen.

Eine Anforderung an die flüssige Zusammensetzung ist es, die durch die Tablette erzielte Bioverfügbarkeit in Form und Höhe der Blutspiegel nachzuempfinden.

30 In flüssigen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen kann der Wirkstoff gelöst oder als Suspension vorliegen.

Flüssige Suspensionen haben oft ein Stabilitätsproblem dahingehend, den Wirkstoff in Suspension zu halten. Bei Suspensionen besteht die Gefahr einer Sedimentation des Wirkstoffes, was zu einem Konzentrationsgefälle innerhalb des Behältnisses und zu Über- oder Unterdosierung führen kann.

5 Eine Schwierigkeit bei Suspensionen aus schwer löslichen Wirkstoffen ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die winzigen Partikel über die vorhandene wenn auch sehr geringe Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser in der Kristallform und in der Größe verändern können. Das kann durch Kristallwachstum einerseits oder durch Veränderung der polymorphen Form der suspendierten Kristalle andererseits zu Problemen bei der Erhaltung der Bioverfügbarkeit führen.

10 Pharmazeutische Suspensionen sollten fließfähig sein, damit die Dosis leicht und genau abgetrennt und appliziert werden kann. Damit ist für die Viskosität der Zubereitung eine Obergrenze vorhanden und damit eine Begrenzung der Menge an einzusetzenden Hilfsstoffen.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Schwierigkeiten ist es erforderlich ein System zu entwickeln, das eine ausreichende Stabilität durch Minimierung der Sedimentation gewährleistet.

15 Eine besondere Schwierigkeit bei der Entwicklung von Darreichungsformen für Kinder ist die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe. Gerade einige solubilisierende Stoffe werden als kritisch gesehen und sollten vermieden werden. Natürliche Gummien wie Carageenan, Alginate, Tragacanth, Acacia gummi, wie in WO 2010/003641 als Pseudoemulsifier beschrieben, können allergische Reaktionen auslösen. Natriumlaurylsulfat wird ebenso kritisch gesehen.

20 Ein weit verbreitetes Problem bei flüssigen Darreichungsformen ist der unangenehme Geschmack des Wirkstoffes und/oder verschiedener Hilfsstoffe, der sich manifestiert, wenn er in flüssiger Form vorliegt. Meist wird der Geschmack mit einem Süßstoff beziehungsweise Zucker oder einem Aroma überdeckt, das den bitteren oder unangenehmen Geschmack überwinden soll.

25 Überraschenderweise wurde für die Verbindung der Formel (I) eine flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung gefunden, die sich als Darreichungsform besonders für geriatrische und pädiatrische Patienten eignet, d. h. für Kinder, ältere Menschen und körperlich beeinträchtigte Personen. Es handelt sich dabei um eine Suspension der Verbindung der Formel (I), die physikochemisch stabil ist. Die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung zeigt gleichzeitig eine der Tablette B aus WO 2005/060940 entsprechende hohe Bioverfügbarkeit.

30 Weiterhin zeigt sich, dass die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung auch ohne Zuhilfenahme der in WO 2005/060940 und WO 2010/003641

- 4 -

beschriebenen solubilisierenden Hilfsstoffe, wie Carageenan, Alginate, Tragacanth, Acacia gummi, eine schnelle Freisetzung und ausreichende Bioverfügbarkeit aufweist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend

- (a) 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I),
- 10 (b) mindestens eine verdickende und strukturgebende Komponente,
- (c) mindestens ein Konservierungsmittel,
- (d) gegebenenfalls Süßstoff oder Zucker,
- (e) gegebenenfalls Aroma,
- (f) gegebenenfalls mindestens einen pH-Regulator,
- 15 und
- (g) gegebenenfalls Xanthangummi.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), die die Verbindung der Formel (I) schnell freisetzt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind schnellfreisetzende pharmazeutische Zusammensetzungen insbesondere solche, die gemäß USP-Freisetzungsverfahren mit Apparatur 2 (Paddle), wie im experimentellen Teil unter In-vitro Freisetzung beschrieben, einen Q-Wert (30 Minuten) von 75% besitzen.

Bevorzugt ist eine flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung 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 80% der Verbindung der Formel (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsverfahren mit Apparatur 2 (Paddle; 50 UpM) freigesetzt werden.

- 5 -

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80% der Verbindung der Formel (I) in einem Zeitraum von maximal 30 Minuten gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 50 UpM) freigesetzt.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung eine Suspension.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung eine stabile, wässrige Suspension.

Flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen Suspensionstrockensäfte und Suspensionsfertigsäfte.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung eine stabile, wässrige Suspension, die durch Süßstoffe oder Zucker und Aromen einen angenehmen Geschmack erhält.

Die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung eignet sich besonders als Darreichungsform für geriatrische und pädiatrische Patienten, d. h. für  
15 Kinder, ältere Menschen und körperlich beeinträchtigte Personen.

Die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung kann mit handelsüblichen Dosierpipetten exakt dosiert und entsprechend der jeweiligen Körpermaße flexibel dosiert werden.

Die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann auch bei früh- und neugeborenen Kindern angewendet werden, indem sie über eine  
20 Nasensonde appliziert wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid (I) in kristalliner Form eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-  
25 3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl-2-thiophencarboxamid (I) in mikronisierter Form eingesetzt. Die Verbindung der Formel (I) besitzt dabei vorzugsweise eine mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 1 und 8  $\mu\text{m}$  sowie  $X_{90}$  (90%-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

Die Verbindung der Formel (I) liegt in der erfindungsgemäßen flüssigen, oral applizierbaren  
30 pharmazeutischen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0.01 bis 10% vor, vorzugsweise

- 6 -

in einer Konzentration von 0.05 bis 2%, bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung. Die Menge der Verbindung der Formel (I) in der flüssigen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt vorzugsweise 0.5 bis 30 mg.

Die erfindungsgemäße flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthält als  
5 suspendierendes System, mindestens eine verdickende und strukturgebende Komponente. Die verdickende und strukturgebende Komponente besteht beispielsweise aus hydrophilen wasserlöslichen Polymeren wie Hydrokolloiden, quellenden oder gelierenden Polymeren. Beispiele geeigneter Hydrokolloide sind modifizierte Stärke, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Dextrane, Polyvinylpyrrolidone, cellulosehaltige  
10 Polymere wie mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose und Derivate und Kombinationen davon, ist darauf aber nicht beschränkt.

Eine bevorzugte Ausführungsform enthält eine Kombination aus mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose (Mikrokristallines Cellulose Gel) vom Typ Mikrokristallines Cellulose Gel 591, Mikrokristallines Cellulose Gel 611 oder Mikrokristallines Cellulose Gel 811, wie sie  
15 zum Beispiel kommerziell von FMC Corp. (Food Machinery and Chemical Corporation) als Avicel RC-591 oder Avicel CL-611 oder von JRS Pharma (J. Rettenmaier und Söhne) als Vivapur MCG 591 oder Vivapur MCG 611 oder Vivapur MCG 811 erhältlich ist.

Die verdickenden und strukturgebenden Komponenten werden in Konzentrationen von 0.1 bis 15%, bevorzugt zwischen 0.5 und 5% eingesetzt, bezogen auf die Gesamtmasse der  
20 pharmazeutischen Zusammensetzung. Eine bevorzugte Ausführungsform enthält 1.5 bis 2.5% mikrokristallines Cellulose Gel.

Um die erfindungsgemäße flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung wohlschmeckend und auch für Kinder angenehm zu machen, enthält die erfindungsgemäße flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung gegebenenfalls Süßstoffe oder  
25 Zucker. Als Süßstoffe eignen sich Sucralose, Saccharin, Natrium-, Kalium- oder Calciumsaccharin, Kaliumacesulfam, Neotam, Alitam Glycyrrhizin oder Thaumatin. Als Zucker eignen sich Glukose, Mannitol, Fruktose, Saccharose, Maltose, Maltitol, Galaktose, Sorbitol, Xylitol. Die Konzentration von Süßstoffen bewegt sich im Bereich von 0 bis 0.5%, insbesondere im Bereich von 0 bis 0.2%, bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen  
30 Zusammensetzung. Bevorzugt wird Sucralose in einer Konzentration von 0.01% verwendet. Die Konzentration der Zucker bewegt sich im Bereich von 0 bis 65%, vorzugsweise im Bereich von 0 bis 40%, bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung. Bevorzugt wird Sorbitol in einer Konzentration von 24% eingesetzt.

Zusätzlich kommen gegebenenfalls Aromen zum Einsatz. Geeignete Aromen beinhalten natürliche und künstliche Aromastoffe und sind oft komplexe Gemische aus chemischen Substanzen, die in einem inerten Medium gelöst oder dispergiert sind. Mögliche Geschmacksrichtungen für Zusammensetzungen, die auch für Kinder geeignet erscheinen, sind unter anderem Vanille, 5 Fruchtkomponenten wie Banane, Erdbeere, Himbeere, Tutti Frutti oder ein geschmacksmaskierendes Aroma, wie beispielsweise Aroma Masking Flavour der Firma Givaudan. Diese Aromen werden als Lösungen oder Dispersionen in geringen Mengen eingesetzt, die einen angenehmen Geruch und Geschmack gewährleisten. Der Gehalt an Aromen liegt im Bereich von 0 bis 2%, insbesondere im Bereich von 0 bis 1%, bezogen auf die Gesamtmasse der 10 pharmazeutischen Zusammensetzung. Bevorzugt wird das Aroma Masking Flavour der Firma Givaudan in einer Konzentration von 0.1% eingesetzt.

Eine Verbesserung des Geschmacks kann gegebenenfalls durch Zugabe von pH-Regulatoren erreicht werden. Zur Einstellung eines leicht sauren pH-Wertes kommen Stoffe, wie unter anderem Zitronensäure, Weinsäure und/oder Ascorbinsäure zum Einsatz. Vorzugsweise wird der pH-Wert 15 auf 3 bis 6 eingestellt, insbesondere auf pH 3 bis 5. Bevorzugt wird der pH-Wert auf 3.5 bis 5 eingestellt. Bevorzugt wird Zitronensäure bei einem pH-Wert von 4 verwendet.

In einer besonders bevorzugten Form kann in die erfindungsgemäße flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung Xanthangummi gegebenenfalls integriert werden. Die Konzentration an Xanthangummi liegt im Bereich von 0 bis 2%, insbesondere im Bereich von 0 20 bis 0.5%, bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung. Bevorzugt wird 0.05% Xanthangummi verwendet.

In der erfindungsgemäßen flüssigen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung wird zur Verbesserung des Geschmacks gegebenenfalls Xanthangummi eingesetzt, um die unangenehme, leicht bittere Komponente des Verdickers Cellulosegel zu überdecken und ein 25 angenehmes, geschmeidiges Mundgefühl zu erzeugen. Obwohl Xanthangummi in vielen Systemen zur Verzögerung der Freisetzung von Arzneistoffen eingesetzt wird und in WO 2010/003641 ausdrücklich ausgeschlossen wird, zeigt es in der flüssigen, oral applizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung keinen negativen Einfluss auf die Freisetzung der Verbindung der Formel (I) und die Bioverfügbarkeit.

30 Die erfindungsgemäße flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthält ein Konservierungsmittel. Konservierungsmittel für die flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung sind beispielsweise Benzoesäure, Natriumbenzoat, Kaliumsorbat, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder Salze der Ethylendiamintetraessigsäure, wie Dinatriumedetat, oder Parabene, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, oder Butylparaben. Vorzugsweise

- 8 -

werden Natriumbenzoat oder Parabene eingesetzt. Die Konzentration des Konservierungsmittels liegt im Bereich von 0.01 bis 1%, vorzugsweise im Bereich von 0.02 bis 0.2%, bezogen auf die Gesamtmasse der pharmazeutischen Zusammensetzung. Vorzugsweise wird 0.05% Natriumbenzoat oder eine Kombination aus 0.14% Methylparaben und 0.6% Propylparaben eingesetzt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert.

**Experimenteller Teil****Abkürzungen**

- CV                    coefficient of variation (Variationskoeffizient)  
 geo.                    geometrisch  
 5    geo. Mittel        geometrischer Mittelwert

**1. Beispiel 1****1.1 Suspensionszusammensetzung**

	Zusammensetzung [mg/ml]	Menge in einer Charge von 9900 g [g]
Rivaroxaban (I), mikronisiert	1	9.9
Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 591	20	198
Xanthangummi	0.5	4.95
Zitronensäure	1.8	17.82
Sucralose	0.1	0.99
Natriumbenzoat	0.5	4.95
Masking Flavour (Givaudan)	1	9.9
Wasser	975.1	9653.49

**10 1.2 Herstellung****Herstellung der Placebolösung (inklusive Überschuss):**

- 9000 g Wasser werden in einem Ansatzbehälter vorgelegt. 200 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 591 und 5 g Xanthangummi werden nach und nach zugegeben. Es wird mit einem Ultraturax T 50 mit S50N – G45F mindestens 15 Minuten bei Stufe 4 gerührt. Danach wird mit dem  
 15 Ultraturax mindestens 10 Minuten auf Stufe 6 gerührt. 5 g Natriumbenzoat werden zugegeben, es wird 30 Minuten mit einem Flügelrührer gerührt. 10 g Masking Flavour (Givaudan) werden zugegeben, es wird 30 Minuten mit einem Flügelrührer gerührt. 1 g Sucralose werden zugegeben, es wird 30 Minuten mit einem Flügelrührer gerührt. 18 g Zitronensäure werden zugegeben, es wird 30 Minuten mit einem Flügelrührer gerührt. Es wird mit Wasser auf 10000 g aufgefüllt und mit  
 20 dem Ultraturax 10 Minuten auf Stufe 3 homogenisiert.

Herstellung der Wirkstoffsuspension:

- 3500 g Placebolösung werden vorgelegt. 9.9 g Rivaroxaban werden aufgestreut und mit 3500 g Placebolösung überdeckt. Mit dem Ultraturrax wird 60 Minuten lang auf Stufe 3-4 homogenisiert, wobei die Position des Ultraturrax alle 10 Minuten verändert wird. Der Wirkstoffgehalt dieser
- 5 Suspension wird bestimmt. Aufgrund des gemessenen Wirkstoffgehalts wird mit weiterer Placebolösung auf die gewünschte Wirkstoffkonzentration verdünnt und mit dem Flügelrührer mindestens 45 Minuten gerührt. Die Wirkstoffsuspension wird sechs Mal durch einen Hochdruckhomogenisator bei 650 bis 750 bar gegeben.

**2. Beispiel 2**10 **2.1 Suspensionszusammensetzung**

	Zusammensetzung [mg/ml]	Menge in einer Charge von 2000 g [g]
Rivaroxaban (I), mikronisiert	1	2
Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811	18	36
Xanthangummi	0.5	1
Zitronensäure	1.8	3.6
Sucralose	0.1	0.2
Natriumbenzoat	0.5	1
Masking Flavour (Givaudan)	1	2
Wasser	977.1	1954.2

**2.2 Herstellung**Mischung von Rivaroxaban (I) mit Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811 (für 2 Chargen plus Überschuss):

- 15 Im 1 l Mischtopf eines Bohle Minigranulators werden 38.0 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811 vorgelegt. 4.4 g Rivaroxaban werden dazugegeben, weitere 19.2 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811 werden oben daraufgegeben. Es wird 30 Minuten lang bei 200 UpM gemischt.

Herstellung der Suspension:

- 20 1800 g Wasser werden im Becomix 2.5 l vorgelegt. 28 g der oben beschriebenen Mischung werden eingebracht. Es wird für 15 Minuten homogenisiert (Homogenisatoreinstellung 1500, Rührer 20

- 11 -

UpM im Wechsel, Vakuum 500 mbar). Weitere 10 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811 werden eingebracht. Die Einwaagegläser werden insgesamt mit 150.3 g Wasser gespült und das Spülwasser mit zugegeben. Es wird weitere 15 Minuten homogenisiert (Homogenisatoreinstellung 1500 UpM, Rührer 20 UpM im Wechsel, Vakuum 500 mbar). 1.0 g Xanthangummi wird zugegeben und es wird 30 Minuten lang homogenisiert (Homogenisatoreinstellung 1500 UpM, Rührer 20 UpM im Wechsel, Vakuum 500 mbar). 1.0 g Natriumbenzoat, 0.2 g Sucralose, 2.0 g Masking Flavour (Givaudan) und 3.6 g Zitronensäure werden zugegeben und es wird weitere 30 Minuten homogenisiert (Homogenisatoreinstellung 1500 UpM, Rührer 20 UpM im Wechsel, Vakuum 500 mbar). Es kann eine weitere Stunde nachgerührt werden.

### 10 **3. Beispiel 3**

#### **3.1 Suspensionszusammensetzung**

	Zusammensetzung [mg/ml]	Menge in einer Charge von 250 g [g]
Rivaroxaban (I), mikronisiert	1	0.25
Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 591	20	5
Xanthangummi	0.5	0.125
Zitronensäure	1.2	0.3
Sorbitol	240	60
Methylparaben	1.4	0.35
Propylparaben	0.6	0.15
Masking Flavour (Givaudan)	1	0.25
Wasser	734.3	183.575

#### **3.2 Herstellung**

##### Herstellung der Placebolösung (inklusive Überschuss):

15 150 g Wasser werden vorgelegt. Bei 60°C werden 0.35 g Methyl- und 0.15 g Propylparaben gelöst. Nach dem Abkühlen werden 5 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 591 portionsweise zugegeben und mit dem Ultraturrax mindestens 10 Minuten auf Stufe 1-2 und weitere 5 Minuten auf Stufe 6 gerührt. 0.125 g Xanthangummi werden zugegeben und mit dem Ultraturrax 15 Minuten auf Stufe 3 gerührt. 60 g Sorbitol werden zugegeben und mit dem Ultraturrax 5 Minuten auf Stufe 1 gerührt.

20 0.3 g Zitronensäure und 0.25 g Masking Flavour (Givaudan) werden zugegeben und es wird mit Wasser zu 249.75 g aufgefüllt. Es wird mit dem Flügelrührer 10 Minuten gerührt.

Herstellung der Wirkstoffsuspension:

0.25 g Rivaroxaban werden in einem Becherglas vorgelegt und die Placebolösung wird portionsweise zugegeben. Dabei wird mit dem Ultraturrax mindestens 10 Minuten bei Stufe 2-3 homogenisiert. Die fertige Suspension kann mehrmals über einen Hochdruckhomogenisator bei 650 bis 700 bar homogenisiert werden.

**4. Beispiel 4****4.1 Suspensionszusammensetzung**

	Zusammensetzung [mg/ml]	Menge in einer Charge von 200 g [g]
Rivaroxaban (I), mikronisiert	1	0.2
Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811	18	3.6
Zitronensäure	1.1	0.22
Sucralose	0.1	0.02
Natriumbenzoat	0.5	0.1
Masking Flavour (Givaudan)	1	0.2
Wasser	978.3	195.66

**4.2 Herstellung**10 Herstellung der Wirkstoffsuspension:

180.0 g Wasser werden in einem Becherglas vorgelegt. 3.60 g Mikrokristallines Cellulose Gel Typ 811 werden eingebracht. Es wird für 15 Minuten mit einem IKA Ultraturrax T25 bei Stufe 1 und anschließend 10 Minuten bei Stufe 4 homogenisiert. Danach wird die Mischung für 10-15 Minuten stehen gelassen. Natriumbenzoat (0.1 g), Sucralose (0.02 g) und Masking Flavour (0.2 g) werden zugegeben und es wird für 30 Minuten mit einem Flügelrührer gerührt. Der pH-Wert wird durch Zugabe der Zitronensäure in 10%iger Lösung auf pH 4 eingestellt. Wasser wird bis zum Endgewicht von 200 g zugeben. Es wird 10 Minuten mit dem Ultraturrax auf Stufe 4 homogenisiert.

0.2 g Rivaroxaban werden zugegeben und es wird mit dem Ultraturrax bei Stufe 2 in 6 unterschiedlichen Positionen für jeweils 5 Minuten homogenisiert.

### 5. In-vitro Freisetzung

Die in vitro Freisetzungsuntersuchungen werden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) bei einer Temperatur von 37°C durchgeführt. Für die Tablette liegt die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 ml einer Acetatpufferlösung von pH 4.5, die hergestellt wird aus 29.9 g Natriumacetat trihydrat und 16.6 ml Eisessig in 10 l Wasser. Für die Suspension (Beispiel 2) liegt die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers bei 50 UpM (Umdrehungen pro Minute).

Die Tablette, die als Vergleich verwendet wird, ist die in WO 2005/060940 beschriebene Formulierung der Tablette B mit einem Rivaroxabangehalt von 2.5 mg. Die 2.5 mg-Tablette wird analog wie in WO 2005/060940 unter Tablette B beschrieben mittels Wirbelschichtgranulation hergestellt und hat die folgende Zusammensetzung (in mg/Tablette):

	Rivaroxaban (I), mikronisiert	2.5 mg
	Mikrokristalline Cellulose	40.0 mg
	Laktose Monohydrat	35.7 mg
15	Croscarmellose (Ac-Di-Sol®, FMC)	3.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 5 cp	3.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.2 mg
	Magnesiumstearat	<u>0.6 mg</u>
		85.0 mg
20	Mit Filmcoating:	
	Hydroxypropylmethylcellulose	1.50 mg
	Polyethylenglycol	0.50 mg
	Titandioxid	<u>0.50 mg</u>
		87.5 mg

25

Die Menge der zur Bestimmung der in-vitro Freisetzung verwendeten Suspension (Beispiel 2) beträgt 2.5 ml, was einem Rivaroxabangehalt von 2.5 mg entspricht.

In der folgenden Tabelle 1 sind die freigesetzten Mengen Rivaroxaban (I) bezogen auf den deklarierten Gesamtgehalt der Tablette bzw. Suspension wiedergegeben:

Tabelle 1: in-vitro Freisetzung

	15 min	30 min	45 min	60 min
Tablette (2.5 mg)	78.4%	91.7%	95.3%	96.9%
Suspension (Beispiel 2)	79.5%	88.9%	91.9%	93.3%

## **6. Untersuchung der Bioverfügbarkeit**

Die Untersuchung der Bioverfügbarkeit wurde an gesunden, männlichen Probanden durchgeführt.

- 5 Jeder Proband schluckte entweder eine Tablette (WO 2005/060940, Tablette B), die 10 mg Rivaroxaban (I) enthält, oder 10 ml der Suspension (Beispiel 1), die 10 mg Rivaroxaban (I) enthält. Im Anschluss wurden pro Proband 13 Blutproben über einen Zeitraum von 24 Stunden genommen und die Rivaroxabankonzentration in den Blutproben gezogen.

- 10 In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter nach oraler Gabe von 10 mg Rivaroxaban (I) pro Proband aufgelistet.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter

	Tablette (10 mg)		Suspension (Beispiel 1)	
	10 mg n=16 geo. Mittel	%geo. CV	10 mg n=16 geo. Mittel	geo. CV
AUC [mcg*h/L]	954	(26.68)	883	(28.10)
AUC/D [h/L]	0.0954	(26.68)	0.0883	(28.10)
C <sub>max</sub> [mcg/L]	105	(32.46)	92.6	(29.36)
C <sub>max</sub> /D [1/L]	0,0105	(32.46)	0.00926	(29.36)
t <sub>1/2</sub> [h]	7.36	(22.68)	8.22	(30.62)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> [h]	1.75	(0.75-6.00)	2.50	(0.75-4,00)

a) median, (range)

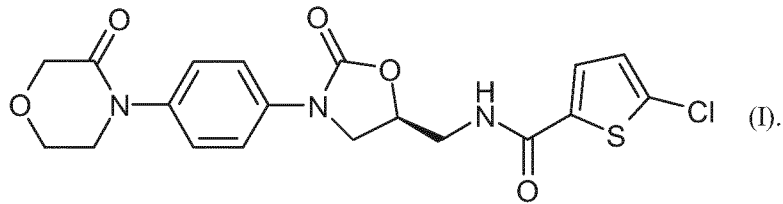
Die Suspension (Beispiel 1) zeigt eine vergleichbare Form der Blutspiegelkurve (Plasma-Konzentrations/Zeit-Profil) bei gleichzeitig hoher oraler Bioverfügbarkeit wie die Tablette

- 15 -

(WO 2005/060940, Tablette B). Die Suspension erreicht 93% der AUC (area under the curve) der Tablette. Das 90%-Konfidenzintervall für die AUC reicht von 85% bis 101% und erfüllt damit das Bioäquivalenzkriterium (80-125%). Die Suspension erreicht 87% des  $C_{\max}$  (maximale Plasmakonzentration). Das 90%-Konfidenzintervall für  $C_{\max}$  reicht von 77% bis 98%. Damit  
5 wurden auch für  $C_{\max}$  die Bioäquivalenzkriterien annähernd erfüllt.

**Patentansprüche**

1. Flüssige, oral applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I)



5

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend
- (a) 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid (I),
  - (b) mindestens eine verdickende und strukturgebende Komponente,
  - 10 (c) mindestens ein Konservierungsmittel,
  - (d) gegebenenfalls Süßstoff oder Zucker,
  - (e) gegebenenfalls Aroma,
  - (f) gegebenenfalls mindestens einen pH-Regulator,
  - und
  - 15 (g) gegebenenfalls Xanthangummi.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass 80% der Verbindung der Formel (I) über einen Zeitraum von maximal 2 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle; 50 UpM) freigesetzt werden.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Suspension handelt.
- 20

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) in kristalliner Form eingesetzt wird.

- 17 -

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die verdickende und strukturgebende Komponente eine Kombination aus mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Konservierungsmittel Natriumbenzoat oder Parabene sind.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese Xanthangummi enthält.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass diese Süßstoff oder Zucker enthält.
10. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.