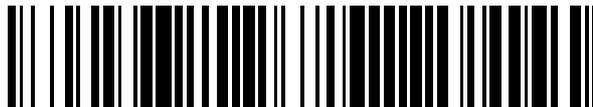


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 057**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08380057 .3**
96 Fecha de presentación: **26.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2095815**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN CLOPIDOGREL.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
LABORATORIOS LESVI, S.L.
AV. BARCELONA, 69
08970 SANT JOAN DESPI , ES

72 Inventor/es:
Diez Martin, Ignacio;
Ubeda Pérez, Carmen y
Ariño Ros, Maria Aranzazu

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 376 057 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que contienen clopidogrel

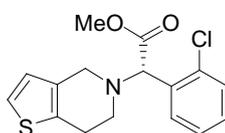
CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas estables para la administración oral de sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel. Específicamente, se refiere a formulaciones farmacéuticas orales que contienen una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel e isomalt.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Clopidogrel es un inhibidor de la agregación de las plaquetas sanguíneas y un principio activo farmacéutico antitrombótico conocido. Es eficaz en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades vasculares asociadas con las plaquetas tales como accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, arritmia, enfermedad arterial periférica y enfermedad de Burger. Al inhibir la agregación plaquetaria, clopidogrel reduce la posibilidad de obstrucción arterial.

El nombre químico de clopidogrel es (S)-alfa-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato de metilo, con número de registro CAS 113665-84-2 y la fórmula estructural I.

**I**

15

Los números de registro CAS para sales relacionadas son: 120202-65-5 para clorhidrato de clopidogrel, 120202-67-7 para bromhidrato de clopidogrel, 120202-66-6 para hidrogenosulfato de clopidogrel, 744256-72-2 para mesilato de clopidogrel, 7744256-69-7 para besilato de clopidogrel.

20 Se da a conocer la síntesis de clopidogrel, entre otras patentes y solicitudes de patente, en el documento EP0099802B1. Se describen algunas sales de clopidogrel en el documento EP0281459A. El documento EP1756116 describe diferentes formas polimórficas (formas A, B, C y D) de bromhidrato de clopidogrel y el documento EP1087976 describe diferentes polimorfos (formas I y II) de hidrogenosulfato de clopidogrel.

25 Clopidogrel se comercializa como Plavix® e Iscover®. Los productos están en forma de comprimidos que comprenden una cantidad de la sal de hidrogenosulfato equivalente a 75 mg de la base libre. Los comprimidos comercializados actualmente usan aceite de ricino hidrogenado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, celulosa microcristalina y polietilenglicol 6000 como excipientes, y están recubiertos. La formulación previa registrada en las agencias reguladoras usaba diferentes excipientes.

30 El perfil de disolución deseado muestra una disolución de al menos el 80% a los 30 minutos en 1000 ml de una disolución de pH 2,0 con paletas que giran a 50 rpm según la disolución descrita en la monografía de clopidogrel de la USP30.

35 En el documento EP0099802B1, se describe el uso de lactosa, azúcar blanco o glas, almidón de maíz o arroz, ácido algínico, estearato de magnesio, goma arábiga, goma laca, glucosa, cera blanca y de carnauba, parafina y nuevo cochineal para preparar comprimidos que comprenden clopidogrel. El documento EP0281459A describe los mismos excipientes pero su uso se limita al isómero dextrógiro del clopidogrel y sus sales. En esta solicitud, se dan a conocer explícitamente las sales de clorhidrato, hidrogenosulfato, bromhidrato y de taurocolato.

Los documentos EP1161956A1 y WO2004026879 describen una formulación farmacéutica que contiene sales de clopidogrel usando un procedimiento de granulación con excipientes específicos.

El documento WO2005070464 describe una formulación de comprimido de bisulfato de clopidogrel en la que se usa aceite vegetal hidrogenado como lubricante y celulosa microcristalina y lactosa monohidratada como diluyentes.

40 El documento EP1310245 describe composiciones farmacéuticas de comprimido que comprenden bisulfato de clopidogrel y un lubricante seleccionado de estearato de zinc, estearil-fumarato de sodio y ácido esteárico. Estos comprimidos usan metilcelulosa como carga/aglutinante. El documento afirma que los comprimidos deben excluir preferiblemente la celulosa microcristalina que inhibe la disolución.

45 El documento WO2007008045 describe formulaciones de bisulfato de clopidogrel que contienen aceite de ricino hidrogenado y estearil-fumarato de sodio como lubricantes y celulosa microcristalina, almidón y manitol como diluyentes.

El documento WO2007049868 describe una formulación farmacéutica que contiene hidrogenosulfato de clopidogrel que usa una razón específica de almidón y celulosa.

5 El documento WO2007091279 describe formulaciones de hidrogenosulfato de clopidogrel que usan dibehenato de glicerol como lubricante y lactosa anhidra y celulosa microcristalina como diluyentes. Este documento también afirma que el uso de celulosa microcristalina en dichas formulaciones no retrasa la disgregación ni la disolución.

El documento EP1847258 describe formulaciones que contienen clopidogrel y una glicerina parcialmente protegida.

Clopidogrel es inestable, sensible a la humedad y a algunos excipientes (por ejemplo, estearato de magnesio, tal como se afirma en el documento EP1310245) y con baja solubilidad en agua a un pH que no sea ácido.

10 Además, los inventores han descubierto que algunas formulaciones descritas en la técnica, tales como las que contienen estearil-fumarato de sodio, dan como resultado un alto nivel de impurezas en condiciones de control de la estabilidad; en general, también se ha descubierto que los excipientes que contienen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tienden a aumentar las impurezas durante el almacenamiento como lo hacen los excipientes que contienen agua o proclives a absorberla.

15 Los inventores también han descubierto que incluso los comprimidos de hidrogenosulfato de clopidogrel comerciales (Plavix®) no cumplen las especificaciones de perfil de disolución e impurezas cuando se almacenan a 40°C y una humedad del 75% durante seis meses.

20 Por lo tanto, la formulación de sales de clopidogrel farmacéuticamente aceptables es un reto para los científicos dedicados a la formulación para obtener comprimidos que muestren buenas propiedades químicas, es decir comprimidos en los que no se degrada el clopidogrel y no se generan impurezas ni compuestos de degradación durante el almacenamiento, y que tienen buena resistencia a la rotura y un perfil de disolución deseado.

Considerando todo esto, existe una necesidad en la técnica de desarrollar nuevas formulaciones orales de sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel en forma de un comprimido que permiten una buena estabilidad en almacenamiento junto con un perfil de disolución deseado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el uso de isomalt como diluyente permite la obtención de formulaciones farmacéuticas estables de sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel en forma de un comprimido, que también muestran un perfil de disolución deseable. Los ejemplos proporcionados muestran que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son estables en cuanto a las propiedades químicas y el perfil de disolución a 40°C a una humedad relativa del 75% durante al menos 30 días. De hecho, el perfil de disolución de estas formulaciones tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición en forma de un comprimido que comprende isomalt y una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel.

En una realización particular, la composición de la invención comprende además un disgregante.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende además un lubricante.

35 En una realización particular, dicho comprimido puede prepararse mediante compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Asimismo, dicho comprimido opcionalmente puede recubrirse con película.

Finalmente, la presente invención se refiere a una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel y estearato de sacarosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 La presente invención describe una composición en forma de un comprimido que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel e isomalt como diluyente. El uso de isomalt como diluyente permite obtener, inesperadamente, formulaciones farmacéuticas estables que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel que también muestran un perfil de disolución deseable.

45 Por el término "composición" se entiende una combinación física de los componentes, que incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel e isomalt.

50 Por la expresión "sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel" se entiende cualquier sal de adición de ácido de ácidos que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o adversa similar, tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptables" significa ácidos aprobados por una agencia reguladora en todo el mundo o enumerado en la Farmacopea Europea, la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente, para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Puede elegirse dicho ácido de sales de adición de ácido mineral tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato,

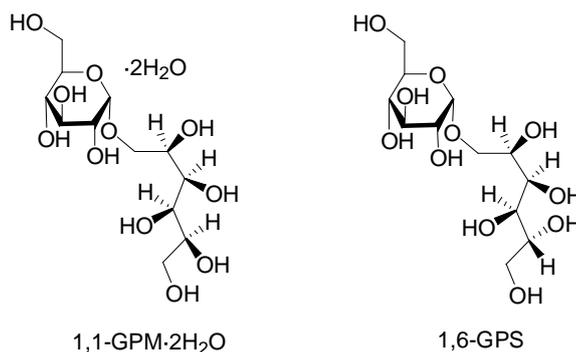
hidrogenosulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como mesilato, besilato, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de clopidogrel puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se sintetizan haciendo reaccionar clopidogrel con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

En una realización particular de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel, clorhidrato de clopidogrel, besilato de clopidogrel y mesilato de clopidogrel. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es bromhidrato de clopidogrel. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es hidrogenosulfato de clopidogrel. Incluso en otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es besilato de clopidogrel.

En otra realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel puede estar presente en una forma polimórfica. Se pretende que la invención englobe todas de tales formas. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es la forma A del bromhidrato de clopidogrel. Esta forma cristalina es tal como se describe en el documento EP1756116. En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel, esta forma cristalina es tal como se describe en el documento EP1087976.

Por otra parte, el término "isomalt" se define según la Farmacopea Europea 6.0, en la que se describe como una mezcla de 6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbitol (1,6-GPS) y 1-O- α -D-glucopiranosil-D-manitol dihidratado (1,1-GPM \cdot 2H₂O), en diferentes razones en peso. Sin embargo, aunque dichas razones son variables, ninguno de los dos componentes está en menos del 3% en peso.



En una realización preferida de la invención, se selecciona el isomalt para que tenga una razón en peso de 1,1-GPM \cdot 2H₂O con respecto a 1,6-GPS comprendida entre 1:6 y 4:1, más preferiblemente entre 1:4 y 2:1. En una realización particular dicha razón está comprendida entre 1:2,8 y 1:3,2 y en otra realización particular está comprendida entre 1:0,8 y 1:1,2.

El isomalt es un sustituto del azúcar derivado exclusivamente de la sacarosa. El isomalt está disponible en una amplia variedad de tamaños de partícula, que van desde granulado hasta polvo.

En una realización particular, el isomalt es un isomalt aglomerado, entendiéndose como tal un isomalt en forma de granulado con, preferiblemente, la siguiente distribución del tamaño de partícula: $d_{10} = 50-150$ Qm, $d_{50} = 200-400$ Qm y $d_{90} = 300-600$ Qm. Los términos d_{10} , d_{50} y d_{90} se refieren al diámetro de los gránulos, siendo el subíndice el porcentaje de gránulos que presentan el diámetro especificado.

En otra realización particular, el isomalt es un isomalt en polvo con la siguiente distribución del tamaño de partícula: $d_{10} = 2-15$ Qm, $d_{50} = 18-35$ Qm y $d_{90} = 38-100$ Qm. Este isomalt en polvo puede obtenerse mediante molienda y tamizado del isomalt aglomerado definido anteriormente para obtener la distribución del tamaño de partícula deseada.

Las formas aglomerada y en polvo de isomalt usadas en la presente invención pueden ser las disponibles comercialmente con la marca comercial GalenIQ720, 721, 800 y 810.

El uso de otros azúcares, tales como lactosa hidratada, dio como resultado formulaciones sin las propiedades deseadas.

En una realización particular de la invención, la cantidad de isomalt está comprendida entre el 30 y el 65% en peso con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, esta cantidad está comprendida entre el 39 y el 55% en peso.

En una realización particular, la composición de la presente invención comprende además un lubricante. En una realización preferida, dicho lubricante se selecciona de uno o más de los siguientes: dibehenato de glicerol; aceites vegetales hidrogenados, tales como aceite de ricino hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado; ésteres de mono/di/tri-palmitato/estearato de glicerol; macrogol 3000-6000; ácido esteárico; poloxámeros y ésteres de sacarosa de ácidos grasos, tales como estearato de sacarosa. Más preferiblemente, el lubricante es estearato de sacarosa puesto que este compuesto hace que la formulación tenga buenas propiedades químicas y físicas.

Opcionalmente, el lubricante puede mezclarse con talco.

Los ésteres de mono/di/tri-palmitato/estearato de glicerol son ésteres de glicerina con uno, dos o tres unidades de ácido palmítico o ácido esteárico o con mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la cantidad de lubricante está comprendida entre el 0,5 y el 7% en peso con respecto al peso total de la composición. Más preferiblemente, dicha cantidad de lubricante está comprendida entre el 1 y el 5% en peso.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende además un disgregante. En una realización preferida, dicho disgregante se selecciona de uno o más de los siguientes: crospovidona, hidroxipropilcelulosa y diferentes clases de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata o alfa-almidón parcial.

Preferiblemente, la cantidad de disgregante está comprendida entre el 1 y el 20% en peso con respecto al peso total de la composición. Más preferiblemente, dicha cantidad de disgregante está comprendida entre el 2 y el 15% en peso.

En otra realización particular, la composición de la invención tiene la siguiente formulación cuantitativa:

Compuesto	Porcentaje (% en peso)
Sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel	25-50%
Isomalt	30-65%
Disgregante	1-20%
Lubricante	0,5-7%

Los comprimidos de la presente invención pueden obtenerse mediante procedimientos que se conocen bien en la técnica.

En una realización particular, el comprimido de la invención se prepara mediante compresión directa. Este procedimiento puede llevarse a cabo mezclando uniformemente todos los componentes juntos en forma de polvo, excepto el lubricante, y una vez que se obtiene una mezcla en polvo homogénea, añadiendo el lubricante a la misma. Entonces, se somete la mezcla resultante a compresión para proporcionar una preparación sólida en forma de un comprimido. La compresión puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, se alimenta la mezcla a un troquel de una prensa de comprimidos y se aplica suficiente presión para formar el comprimido sólido. Tal presión puede variar, y normalmente oscila entre aproximadamente 1–30 KN, siendo particularmente preferible de 3–15 KN. La compresión directa es la manera más fácil de fabricar comprimidos y tiene la gran ventaja de que tiene un bajo coste de fabricación. Además, usa equipo convencional y un número limitado de etapas de procedimiento.

En otra realización particular, el comprimido de la invención puede prepararse mediante granulación en húmedo. En este procedimiento, se granulan la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel, parte del isomalt y, opcionalmente, parte del disgregante con agua, alcohol o una mezcla de los mismos o con una disolución de aglutinante con el fin de obtener una preparación sólida en forma de gránulos. Entonces, se dimensionan los gránulos resultantes hasta el tamaño de partícula deseado. Se combina el resto de los excipientes, excepto el lubricante, y se mezclan con los gránulos resultantes y finalmente, se añade el lubricante a los mismos. Luego, se comprime la mezcla resultante mediante un método tal como el descrito anteriormente. En una realización particular, el isomalt usado en el procedimiento de granulación en húmedo es un isomalt aglomerado con la siguiente distribución del tamaño de partícula: $d_{10} = 50-150 \text{ Qm}$, $d_{50} = 200-400 \text{ Qm}$ y $d_{90} = 300-600 \text{ Qm}$. En otra realización particular el isomalt se muele con $d_{10} = 2-15 \text{ Qm}$, $d_{50} = 18-35 \text{ Qm}$ y $d_{90} = 38-100 \text{ Qm}$.

La disolución de aglutinante usada en el procedimiento de granulación en húmedo incluye, por ejemplo, una disolución de un aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de carboxivinilo, alfa-almidón, polivinilpirrolidona, goma arábica, gelatina, pululano o similares.

En otra realización particular, el comprimido de la invención puede prepararse mediante granulación en seco. En este procedimiento, se mezcla la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel con parte de todos los excipientes

y se compacta la mezcla resultante y se muele hasta el tamaño deseado antes de la preparación de los comprimidos. Entonces, se mezclan los gránulos con el resto de los excipientes y, finalmente, se comprimen.

Ambos métodos de granulación incluyen, por ejemplo, un método de granulación con rodillos, granulación en lecho fluidizado, granulación con alta cizalladura o baja cizalladura y similares.

- 5 Las formulaciones sólidas sometidas a compresión resultantes tienen una resistencia y dureza adecuadas y no se disgregan durante su distribución y almacenamiento.

Los comprimidos de sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel de la presente invención opcionalmente pueden recubrirse con película. El recubrimiento de película puede elegirse entre los recubrimientos disponibles para los expertos en la técnica sin requisitos especiales, tales como hidroxipropilmetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

- 10 Tal como se afirmó anteriormente, clopidogrel es un inhibidor de la agregación de las plaquetas sanguíneas y un principio activo farmacéutico antitrombótico conocido. Al inhibir la agregación plaquetaria, clopidogrel reduce la posibilidad de obstrucción arterial. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas orales de la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades vasculares asociadas con las plaquetas tales como accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, arritmia, enfermedad arterial periférica y enfermedad de Burger.
- 15

A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Formulación cuantitativa:

Función	Compuesto	Por comprimido (mg)	(%)
API	Bromhidrato de clopidogrel	94,00 *	37,60
Diluyente	Isomalt (GPM:GPS 1:3)	117,50	47,00
Disgregante	Almidón pregelatinizado	26,00	10,40
Lubricantes	Dibehenato de glicerol	9,30	3,72
	Aceite de ricino hidrogenado	3,20	1,28
	TOTAL	250,00	

- 20 * equivalente a 75,1 mg de base libre de clopidogrel.

El isomalt usado estaba en forma aglomerada.

- 25 Se combinaron y mezclaron todos los componentes, excepto los lubricantes. Luego, se añadieron y combinaron los lubricantes, se prepararon comprimidos con la mezcla resultante mediante compresión directa. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con película. Los comprimidos resultantes eran homogéneos, con buena resistencia a la rotura, un perfil de disolución deseado y buenas propiedades químicas.

Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

- 30 Cuando se usaron otros azúcares, tales como lactosa hidratada, o alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, en lugar de isomalt, no se obtuvieron las propiedades deseadas.

Ejemplo 2:

Formulación cuantitativa:

Función	Compuesto	Por comprimido (mg)	(%)
API	Hidrogenosulfato de clopidogrel	98,00 *	39,20
diluyente	Isomalt (GPM:GPS 1:3)	119,50	47,80
disgregante	Hidroxipropilcelulosa	25,00	10,00
lubricante	Estearato de sacarosa	7,50	3,00
	TOTAL	250,00	

* equivalente a 75,1 mg de base libre de clopidogrel.

El isomalt usado estaba en forma aglomerada.

- 5 Siguiendo la misma metodología de preparación tal como se describe en el ejemplo 1, se obtuvieron comprimidos homogéneos que muestran buena resistencia a la rotura, un perfil de disolución deseado y buenas propiedades químicas. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse con película.

10 Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

Ejemplo 3:

Formulación cuantitativa:

Función	Compuesto	Por comprimido (mg)	(%)
API	Hidrogenosulfato de clopidogrel	98,00 *	39,20
Diluyente	Isomalt (GPM:GPS 1:3)	113,50	45,40
Disgregante	Hidroxipropilcelulosa	26,00	10,40
Lubricantes	Dibehenato de glicerol	9,30	3,72
	Aceite de ricino hidrogenado	3,20	1,28
	TOTAL	250,00	

* equivalente a 75,1 mg de base libre de clopidogrel.

El isomalt usado estaba en forma molida.

- 15 Siguiendo la misma metodología de preparación tal como se describe en el ejemplo 1 se obtuvieron comprimidos homogéneos, con buena resistencia a la rotura, un perfil de disolución deseado y buenas propiedades químicas. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con película.

20 Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

Ejemplo 4:

- 25 Usando la misma formulación cuantitativa que en los ejemplos 1, 2 ó 3 se mezclaron la sal de clopidogrel y la mitad del isomalt y se granularon en húmedo (con agua). Se mezclaron los gránulos resultantes con el isomalt y el disgregante restantes. Finalmente se añadieron los lubricantes y se mezclaron. Se prepararon comprimidos con la mezcla obtenida. Los comprimidos resultantes eran homogéneos, con buena resistencia a la rotura y un perfil de disolución deseado. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con película.

Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

Se obtuvieron resultados similares usando una mezcla 1:1 de etanol y isopropanol durante el procedimiento de granulaci3n en h3medo.

Ejemplo 5:

5 Usando la misma formulaci3n cuantitativa que en el ejemplo 1, se combinaron el bromhidrato de clopidogrel, el isomalt y la mitad del disgregante y la mitad de los lubricantes, se mezclaron y se compactaron. Se granularon en seco los comprimidos obtenidos, y se mezclaron los gr3nulos resultantes con el lubricante restante y el disgregante restante y se prepararon los comprimidos. Los comprimidos resultantes eran homog3neos, con buena resistencia a la rotura y un perfil de disoluci3n deseado. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con pel3cula.

10 Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en bl3steres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 d3as. El perfil de disoluci3n de estos comprimidos tras 30 d3as mostr3 una disoluci3n de m3s del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades qu3micas.

Se obtuvieron resultados similares usando esta metodolog3a de preparaci3n y las formulaciones cuantitativas descritas en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 6:

15 Formulaci3n cuantitativa:

Funci3n	Compuesto	Por comprimido (mg)	(%)
API	Hidrogenosulfato de clopidogrel	98,00 *	39,20
Diluyente	Isomalt (GPM:GPS 1:3)	108,50	43,40
Disgregantes	Hidroxipropilcelulosa	26,00	10,40
	Crospovidona	5,00	2,00
Lubricante	Dibehenato de glicerol	12,50	5,00
	TOTAL	250,00	

* equivalente a 75,1 mg de base libre de clopidogrel.

El isomalt usado estaba en forma aglomerada.

20 Siguiendo la misma metodolog3a de preparaci3n tal como se describe en el ejemplo 4, se obtuvieron comprimidos homog3neos, con buena resistencia a la rotura, un perfil de disoluci3n deseado y buenas propiedades qu3micas. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con pel3cula.

Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en bl3steres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 d3as. El perfil de disoluci3n de estos comprimidos tras 30 d3as mostr3 una disoluci3n de m3s del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades qu3micas.

25 En lugar de dibehenato de glicerol, se usaron los siguientes lubricantes obten3ndose resultados similares: aceite de ricino hidrogenado, macrogol 3000-6000, 3cido este3rico, polox3mero 188 y estearato de sacarosa.

Ejemplo 7:

Formulaci3n cuantitativa:

Funci3n	Compuesto	Por comprimido (mg)	(%)
API	Besilato de clopidogrel	111,90 *	44,76
Diluyente	Isomalt (GPM:GPS 1:1)	105,60	42,24
Disgregante	Hidroxipropilcelulosa	25,00	10,00
Lubricante	Dibehenato de glicerol	7,50	3,00
	TOTAL	250,00	

* equivalente a 75,0 mg de base libre de clopidogrel.

El isomalt usado estaba en forma aglomerada.

Siguiendo la misma metodología de preparación tal como se describe en el ejemplo 1, 4 ó 5 se obtuvieron comprimidos homogéneos, con buena resistencia a la rotura, un perfil de disolución deseado y buenas propiedades químicas. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con película.

- 5 Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

Ejemplo 8:

- 10 Usando la misma formulación cuantitativa que en los ejemplos 1, 2 ó 3, se mezclaron la sal de clopidogrel, la mitad del isomalt (GPM:GPS 1:1 en forma aglomerada) y la mitad del disgregante y se granularon en húmedo (con agua). Se mezclaron los gránulos resultantes con el isomalt y el disgregante restantes. Finalmente se añadieron los lubricantes y se mezclaron. Se prepararon comprimidos con la mezcla obtenida. Los comprimidos resultantes eran homogéneos, con buena resistencia a la rotura y un perfil de disolución deseado. Opcionalmente los comprimidos pueden recubrirse con película.

- 15 Se realizaron estudios de estabilidad con los comprimidos resultantes envasados en blísteres de aluminio/PVDC y aluminio/aluminio a 40°C a una HR del 75% durante 30 días. El perfil de disolución de estos comprimidos tras 30 días mostró una disolución de más del 80% a los 30 minutos y buenas propiedades químicas.

Se obtuvieron resultados similares usando una mezcla 1:1 de etanol e isopropanol durante el procedimiento de granulación en húmedo.

REIVINDICACIONES

1. Composición en forma de un comprimido que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel e isomalt.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel, clorhidrato de clopidogrel, besilato de clopidogrel y mesilato de clopidogrel.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es bromhidrato de clopidogrel.
- 10 4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es hidrogenosulfato de clopidogrel.
5. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel es besilato de clopidogrel.
6. Composición según la reivindicación 3, en la que el bromhidrato de clopidogrel es la forma A del bromhidrato de clopidogrel.
- 15 7. Composición según la reivindicación 4, en la que el hidrogenosulfato de clopidogrel es la forma 1 del hidrogenosulfato de clopidogrel.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de isomalt está comprendida entre el 30 y el 65% en peso, más preferiblemente entre el 39 y el 50% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 20 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que se selecciona el isomalt para que tenga una razón en peso de 1,1-GPM·2H₂O con respecto a 1,6-GPS comprendida entre 1:6 y 4:1, más preferiblemente entre 1:4 y 2:1.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un lubricante, opcionalmente mezclado con talco.
- 25 11. Composición según la reivindicación 10, en la que el lubricante se selecciona de uno o más de los siguientes: dibehenato de glicerol, aceites vegetales hidrogenados, ésteres de mono/di/tri-palmitato/estearato de glicerol, macrogol 3000-6000, ácido esteárico, poloxámeros y ésteres de sacarosa de ácidos grasos.
12. Composición según la reivindicación 11, en la que el lubricante es estearato de sacarosa.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que la cantidad del lubricante es del 0,5-7% en peso, más preferiblemente es del 1-5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 30 14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además un disgregante.
15. Composición según la reivindicación 14, en la que el disgregante se selecciona de uno o más de los siguientes: crospovidona, hidroxipropilcelulosa y otra clase de almidón seleccionado de almidón de maíz, almidón de patata, alfa-almidón parcial e hidroxipropil-almidón.
- 35 16. Composición según la reivindicación 14 ó 15, en la que la cantidad del disgregante es del 1 al 20% en peso, más preferiblemente es del 2 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición.
17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la siguiente formulación cuantitativa:
 - sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel: 25-50% en peso
 - 40 – isomalt: 30-65% en peso
 - disgregante: 1-20% en peso
 - lubricante: 0,5-7% en peso.
18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además se recubre con película.
- 45 19. Procedimiento para la preparación de una composición según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 17 mediante compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco de sus componentes.