

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 740**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818184 .9**

96 Fecha de presentación: **17.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2068838**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden clopidogrel**

30 Prioridad:
16.09.2006 EP 06019429

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
**Acino Pharma AG
Birsweg 2
4253 Liesberg, CH**

72 Inventor/es:
**REY, Hélène;
FISCHER, Marc y
SCHEER, Mathias**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 384 740 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).

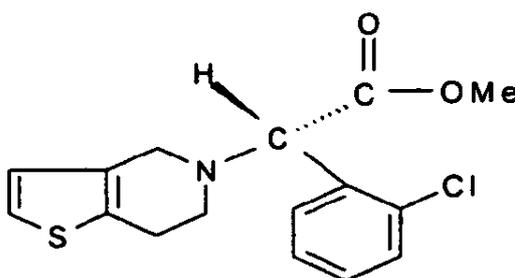
DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que comprenden clopidogrel

- 5 La presente invención se relaciona con ciertas formulaciones farmacéuticas que comprenden clopidogrel o una sal de este farmacéuticamente aceptable, con los procesos para su fabricación y su uso en un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo preferiblemente mamíferos y especialmente humanos.

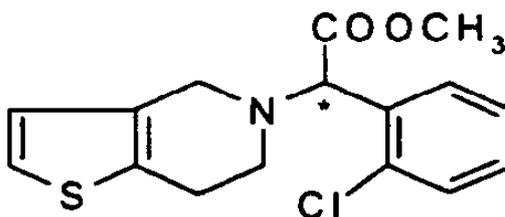
Antecedentes de la invención

El clopidogrel es el metil (+)-(S)-alfa-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-5-acetato (= enantiómero-d) de la siguiente fórmula:



- 10 Se comercializa en la forma de su bisulfato por Sanofi bajo la marca comercial PLAVIX® (INN: clopidogrel bisulfato), inter alia como un fármaco antiplaquetario.

La forma racémica del clopidogrel de la fórmula



- 15 en la cual el C* es un átomo de carbono asimétrico en ambas la configuración (R)- y la (S)-, y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en US 4,529,596 y EP 099 802.

El enantiómero dextrógiro (= enantiómero-d) del metil alfa-5-(4,5,6,7-tetrahidro(3,2-c)tieno-piridil)-(2-clorofenil)-acetato y algunas de sus sales farmacéuticamente aceptables, como especialmente su bisulfato, se describen en US 4,847,265 y EP 0 281 459.

- 20 De acuerdo con US 4,847,265 muchas sales de clopidogrel tienen el inconveniente de ser higroscópicas y difíciles de manipular a una escala industrial, y se probó que su purificación es difícil. EP 1 310 245 menciona que el estearato de magnesio no se debería utilizar como un lubricante junto con clopidogrel puesto que por lo general existe una interacción entre el clopidogrel bisulfato y el estearato de magnesio que causa la degradación y la inestabilidad de los comprimidos de clopidogrel que contienen estearato de magnesio.

- 25 WO 2004/072085 A revela la preparación de formas cristalinas estables de sales de clopidogrel del ácido sulfónico, por ejemplo clopidogrel besilato. También muestra que las preparaciones que tienen clopidogrel se adsorben en excipientes sólidos.

EP 1 900 358 A, la cual es una técnica previa bajo el Artículo 54(3) EPC, revela granulados fundidos de clopidogrel. Otros granulados fundidos de clopidogrel se revelan en FR 2 792 836 A, JP 2002-234832 A y EP 1 161 956 A.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado como el inconveniente mencionado anteriormente se puede vencer. De acuerdo con la presente invención el clopidogrel y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden estabilizar en formulaciones farmacéuticas que comprenden granulados fundidos.

5 Por lo tanto, la presente invención provee un método de fabricación de un granulado fundido, que es una dispersión en estado sólido de un fármaco en un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende como un compuesto farmacéuticamente activo clopidogrel besilato o clopidogrel clorhidrato, en donde

(i) el portador farmacéuticamente aceptable se mezcla con el compuesto farmacéuticamente activo para formar una mezcla íntima,

10 (ii) a continuación, la mezcla obtenida se calienta a o cerca de la temperatura del punto de fusión del portador farmacéuticamente aceptable, pero por debajo del punto de fusión del compuesto farmacéuticamente activo, formando así una fusión, y

(iii) a continuación, la fusión obtenida se enfría rápidamente mediante la adición de dióxido de carbono sólido o aire licuado a la dispersión para proveer una masa congelada, la cual inmediatamente después se rompe aparte en muchas partículas pequeñas.

15 Como se muestra en la Descripción Detallada de los Experimentos a continuación, el efecto estabilizante de las formulaciones de granulado fundido es tan pronunciado que permite también utilizar las sales de adición de ácido de clopidogrel farmacéuticamente aceptables, que se han descrito en US 4,847,265 como no apropiadas, por ejemplo la sal con ácido bencenosulfónico, i.e. el besilato. Aún más sorprendentemente, el efecto estabilizante de las formulaciones del granulado fundido, especialmente se pronuncia para lotes de la sal de clopidogrel de mala calidad.
 20 Esto es especialmente valioso para las sales de las que resulta ser difícil su purificación. Por ejemplo, como se desprende en este documento de la Tabla 2, en el Ejemplo 10, el clopidogrel clorhidrato contiene después del almacenamiento durante 30 días a 40°C y 75% de humedad relativa, casi dos veces más de impurezas que el clopidogrel clorhidrato estabilizado en los granulados fundidos de la presente invención. Por consiguiente, de modo sorprendente, la formación de los granulados fundidos de la presente invención reduce notablemente la degradación de clopidogrel y sus sales en almacenamiento.
 25

Las sales de adición de ácido de clopidogrel, las cuales se pueden estabilizar de acuerdo con la presente invención son aquellas con ácido clorhídrico, y ácido bencenosulfónico.

30 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este documento se refiere a las sales que se conocen por ser no-tóxicas y comúnmente se utilizan en la literatura farmacéutica. De tal manera, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato, beta hidroxibutirato, cloruro, cinamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, lactato, maleato, hidroximaleato, malonato, nitrato, oxalato, ftalato, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, propionato, fenilpropionato, salicilato, succinato, sulfato, bisulfato (hidrogensulfato), piro-sulfato, sulfito, bisulfito, sulfonato, p-bromofenilsulfonato, clorobenzenosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, metanosulfonato (mesilato), naftaleno-1- sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), xilenosulfonato, tartrato, y similares. Las sales preferidas son el clorhidrato (cloruro) y el bencenosulfonato (besilato).
 35

40 Estas sales se preparan de una manera estándar, por ejemplo mediante la acción del correspondiente ácido en base de clopidogrel en solución en un solvente del cual precipitan espontáneamente o después de la adición de un no-solvente de la sal.

45 El término "granulados fundidos" como se utiliza en este documento define una dispersión en estado sólido del ingrediente activo, i.e. clopidogrel o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, i.e. el "fármaco", en un portador inerte o farmacéuticamente aceptable o matriz preparada por un método de fusión (fusión). La dispersión del ingrediente activo en un portador o diluyente sólido mediante la mezcla mecánica tradicional no se incluye dentro de la definición de este término.

El término "excipientes farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en este documento define los excipientes que se pueden adicionar a la fusión o después a la dispersión en estado sólido del fármaco en el portador farmacéuticamente aceptable, i.e. al granulado fundido, por ejemplo para compresión.

50 Como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere preferiblemente a glicoles de polietileno (PEGs) apropiados como se define en este documento a continuación. Otros portadores que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo Compritol 888 ATO. Compritol [marca comercial] se designa en The National Formulary (NF) como gliceril behenato, y de acuerdo con the International

Nomenclature of Cosmetic Ingredients [INCI] como Tribehenin. Que se obtiene por ejemplo de la compañía Gattefossé. El Compritol es una mezcla de ésteres de glicerol con ácidos grasos C₁₆-C₂₂, principalmente con ácido graso C₂₂, i.e. ácido behénico.

5 Los glicoles de polietileno, también llamados macrogols, se fabrican mediante polimerización del óxido de etileno con ya sea agua, monoetileno glicol o dietileno glicol bajo catálisis alcalina. Después de que se alcanza el peso molecular deseado (de acuerdo con mediciones de viscosidad), la reacción se termina por neutralización del catalizador con un ácido. El resultado son moléculas de la estructura HO-[CH₂-CH₂-O]_n-H en donde n es el número de unidades de óxido de etileno.

10 Como una abreviatura de los glicoles de polietileno el término "PEG" se utiliza en combinación con un valor numérico que, dentro de la industria farmacéutica, indica el peso molecular promedio. Desafortunadamente, las diversas Farmacopeas usan diferentes nomenclaturas para algunos pesos moleculares de PEG. Los pesos moleculares citados en este documento están en conformidad con las Farmacopeas Europea (2002) y EE.UU. La dureza de los PEGs aumenta con el incremento del peso molecular, sin embargo el rango de fusión asciende solamente a un valor máximo de aproximadamente 60°C. La propiedad más importante de todos los PEGs es su solubilidad en agua. Los PEGs inferiores hasta un peso molecular por debajo de aproximadamente 2000 son higroscópicos. Los PEGs se pueden obtener por ejemplo de la compañía Clariant, Switzerland.

15 Los PEGs apropiados para la fabricación de los granulados fundidos de acuerdo con la presente invención tienen un peso molecular de aproximadamente 1500 a 35000. Se prefieren los PEGs que tienen un peso molecular de aproximadamente 2000 a 20000, especialmente de aproximadamente 4000 a 20000, más especialmente de aproximadamente 4000 a 10000, por ejemplo 6000.

En este sentido, el método de la presente invención provee un granulado fundido, i.e. una composición farmacéutica en la forma de una dispersión en estado sólido del fármaco en un portador farmacéuticamente aceptable, dichos granulados fundidos que comprenden un compuesto farmacéuticamente activo, i.e. clopidogrel, al menos un portador material, y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Por lo general, el método de preparación general de una dispersión sólida procede por un proceso de fusión en donde un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla con el fármaco para formar una mezcla íntima. La mezcla se calienta a o cerca de la temperatura del punto de fusión del portador farmacéuticamente aceptable, formando así una fusión. Sin embargo, la mezcla se calienta suficientemente por debajo del punto de fusión del compuesto farmacéuticamente activo, i.e. clopidogrel, con el fin de evitar cualquier descomposición del compuesto.
30 A continuación, la mezcla fundida se enfría rápidamente para proveer una masa congelada, la cual posteriormente se puede moler para producir un polvo.

Por último, el proceso pasa por el enfriamiento la fusión homogénea fundida para formar una dispersión en estado sólido. El enfriamiento se realiza mediante enfriamiento de choque, por ejemplo mediante la adición de hielo seco, en un mezclador de alta cizalla, i.e. dióxido de carbono sólido que tiene una temperatura de aproximadamente -
35 78°C, preferiblemente en la forma de un tipo de nieve ("nieve seca"), o aire licuado, preferiblemente dióxido de carbono sólido, a la dispersión, la cual inmediatamente después se rompe aparte en muchas partículas pequeñas, las cuales se tamizan, por ejemplo a través de 1-2 mm. Si el enfriamiento se lleva a cabo lentamente, por lo general la media del tamaño de partícula obtenida es muy grande de tal manera que se necesita una posterior molienda del producto. Fue sorprendente encontrar que la adición de dióxido de carbono sólido o aire licuado a la fusión produjo
40 el tamaño de partícula medio necesario sin desestabilizar el producto activo.

La relación del fármaco con el portador farmacéuticamente aceptable se puede variar en un amplio rango y depende de la concentración del fármaco necesaria, en la forma de dosificación farmacéutica administrada en última instancia. Sin embargo, el rango preferido del fármaco en la dispersión sólida es de aproximadamente 10% a 90% del peso de la dispersión sólida total, se prefiere más de aproximadamente 20% a 90%, incluso se prefiere más de
45 aproximadamente 40% a 90%, especialmente aproximadamente 50% a 90%, por ejemplo 50, 60, 70 o 80%, del peso de la dispersión total.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluentes resp., agentes de carga (por ejemplo Pharmatose® DCL 11), ligantes, agentes desintegrantes (por ejemplo Explocel®), colorantes, saborizantes, lubricantes (por ejemplo Cutina®HR, un aceite de castor hidratado, o por ejemplo estearato de magnesio) y/o
50 conservantes. Los excipientes se pueden adicionar a la fusión o después a la dispersión en estado sólido del fármaco, por ejemplo para la compresión de las tabletas resp.

La composición farmacéutica se puede formular por métodos convencionales de mezcla tales como mezclado, llenado, granulación y compresión.

Además de actuar como portadores para el ingrediente activo, los PEGs también actúan como lubricantes y ligantes durante el proceso de compresión y los PEGs sólidos también se utilizan frecuentemente en el recubrimiento de comprimidos. Estos otros usos de los PEGs son distinguibles y tienen que ser claramente distinguidos del uso en la formación de granulados fundidos.

- 5 El medicamento de la invención se puede hacer disponible para administración oral por ejemplo en la forma de comprimidos, que se pueden recubrir, como por ejemplo recubiertos de azúcar, o cápsulas.

Los granulados fundidos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar animales de sangre caliente, incluyendo mamíferos y humanos, para las mismas indicaciones que se pueden tratar por PLAVIX, por ejemplo a causa de sus interesantes propiedades inhibitoras hacia la agregación de plaquetas y su interferencia en el mecanismo de formación de trombosis arterial y venosa. Útilmente, el medicamento de la invención se puede administrar en el tratamiento y prevención de trastornos de plaquetas, incluyendo por ejemplo también aquellos debidos a los circuitos de sangre extracorpórea o la consecuencia de complicaciones en ateroma.

10 Principalmente, los granulados fundidos de la presente invención se pueden utilizar para la fabricación de composiciones farmacéuticas para la reducción de eventos aterotrombóticos en el caso de infarto reciente el miocardio, accidente cerebrovascular reciente, enfermedad arterial periférica establecida, y síndrome coronario agudo.

La composición usualmente se presenta como una composición de dosis unitarias que contienen de 30 a 100 mg, más usualmente de 60 a 90 mg, preferiblemente 75 mg de clopidogrel. Tal composición normalmente se administra una vez al día a un animal de sangre caliente, incluyendo un humano, de aproximadamente 70 kg de peso corporal, o como se recomienda para PLAVIX. Como es habitual, la dosis exacta que se administra depende inter alia, de la edad, salud y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. El tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo se debería iniciar con una única dosis de carga de 300 mg de clopidogrel y luego se continúa a 75 mg una vez al día. Además, se pueden administrar Aspirina y/o heparina. Los siguientes ejemplos no están de acuerdo con la presente invención.

Abreviaturas:

rpm: ciclos por minuto

s: segundo(s)

Ejemplo 1 (granulados fundidos que consisten de 10 % en peso de PEG 6000 y 90% de clopidogrel besilato)

30 Fundir 22.4 g de PEG 6000 utilizando una placa caliente, hasta que se han alcanzado 80°C. Colocar 201.3 g de clopidogrel besilato en un mezclador de alto cizallamiento. Mientras se agita (400 rpm), verter el PEG fundido en el recipiente que contiene el clopidogrel. Adicionar 50 g de hielo seco (en la forma de nieve seca) y aumentar la velocidad a 3000 rpm durante 30 segundos. El granulado resultante tiene una temperatura de aproximadamente 15°C, y se tamiza a través de 2.0 y 1.0 mm.

35 El clopidogrel besilato utilizado como un material inicial se prepara de la siguiente manera:

Etapa 1: Fabricación de clopidogrel besilato

40 7 g (0.0228 moles) de metil alfa-5(4,5,6,7-tetrahidro(3,2-c)tieno piridil) (2-clorofenil) acetato dextrógiro (i.e. clopidogrel en la forma de su base libre) se disuelven en 100 ml de éter dietílico. A la solución obtenida, se le adicionan 30 ml de éter dietílico que contiene 4.78 g (0.03 moles) de ácido bencenosulfónico anhidro, a temperatura ambiente (i.e. a 28°C - 31°C). Después de completar la adición, la masa de reacción se mantiene a temperatura ambiente (28°C - 31°C) durante 14 horas. El sólido de color blanco se recolecta por filtración y se seca a 50-60 °C en un horno con vacío, con lo cual se obtienen 2.2 g de clopidogrel besilato, en forma cristalina (99.82% de pureza de acuerdo con HPLC); DSC: inicio a 127.45°C, pico a 135.69°C.

Ejemplo 2 (granulados fundidos que consisten de 30 % de PEG 6000 y 70% de clopidogrel besilato)

45 Análogamente como se describe en el Ejemplo 1, los anteriores granulados fundidos se obtienen de 86.4 g de clopidogrel besilato, 201.3 g de PEG 6000, y 80 g de nieve seca.

Ejemplo 3 (granulados fundidos que consisten de 50 % de PEG 6000 y 50% de clopidogrel besilato)

ES 2 384 740 T3

Análogamente como se describe en el Ejemplo 1, los anteriores granulados fundidos se obtienen de 201.3 g de clopidogrel besilato y 201.3 g de PEG 6000, adicionando entre 130 y 150 g de nieve seca y aumentando la velocidad del mezclador a 3000 rpm durante 1 minuto.

Ejemplo 4 (granulados fundidos que consisten de 50 % de PEG 4000 y 50% de clopidogrel besilato)

- 5 Fundir 201.3 g de PEG 4000 utilizando una placa caliente, hasta que se han alcanzado 76 °C. Colocar 201.3 g de clopidogrel besilato en un mezclador de alto cizallamiento. Mientras se agita (600 rpm), verter el PEG fundido en el recipiente que contiene el clopidogrel. Adicionar 150 g de hielo seco y aumentar la velocidad a 1800 rpm durante 1 min. El granulado resultante tiene una temperatura de 17.6°C, y se tamiza a través de 2.00 y 1.0 mm

Ejemplo 5 (granulados fundidos que consisten de 50 % de PEG 20000 y 50% de clopidogrel besilato)

- 10 201.3 g de PEG 20000 se funden utilizando una placa caliente, hasta que se han alcanzado 100°C. 201.3 g de clopidogrel besilato se colocan en un mezclador de alto cizallamiento. Mientras se agita (400 rpm) el PEG fundido se vierte en el recipiente que contiene el clopidogrel. Se adicionan 50 g de hielo seco y la velocidad del mezclador se incrementa a 3000 rpm durante 1 minuto. El granulado resultante tiene una temperatura de 15°C, y se tamiza a través de 2.0 y 1.0 mm.

- 15 **Ejemplo 6** (granulados fundidos que consisten de 50 % en peso de PEG 35000 y 50% de clopidogrel besilato)

Fundir 201.3 g de PEG 35000 utilizando una placa caliente, hasta que se han alcanzado 100°C. Colocar 201.3 g de clopidogrel besilato en un mezclador de alto cizallamiento. Mientras se agita (400 rpm), verter el PEG fundido en el recipiente que contiene el clopidogrel. Adicionar 100 g de hielo seco y aumentar la velocidad a 3000 rpm durante 2 minutos. El granulado resultante tiene una temperatura de 30°C, y se tamiza a través de 2.0 y 1.0 mm.

- 20 **Ejemplo 7** (granulados fundidos que consisten de 50 % en peso de PEG 6000 y 50% de clopidogrel clorhidrato)

Fundir 10.0 g de PEG 6000 utilizando un baño de agua a 78°C, hasta que se han alcanzado 74°C. Colocar 10.0 g de clopidogrel clorhidrato en un mortero. Mientras que se agita manualmente, verter el PEG fundido en el mortero que contiene el clopidogrel clorhidrato. Agitar otros 2 minutos, luego dejar enfriar la masa resultante a temperatura ambiente, antes de molerlo.

- 25 **Ejemplo 8** (granulados fundidos que consisten de 50% en peso de Compritol 888 ATO y 50% de clopidogrel clorhidrato)

- 30 Fundir 10.0 g de Compritol 888 ATO, utilizando un baño de agua de 78°C, hasta que han alcanzado 74°C. Colocar 10.0 g de clopidogrel clorhidrato en un mortero. Mientras que se agita manualmente, verter el Compritol fundido en el mortero que contiene el clopidogrel. Agitar otros 2 minutos, luego dejar enfriar la masa resultante a temperatura ambiente, antes de molerlo.

Ejemplo 9 (estabilidad de almacenamiento del clopidogrel besilato y los granulados fundidos que lo contienen)

- 35 La estabilidad en almacenamiento de la sal de clopidogrel besilato (CLO-Bes) se examina en comparación con los granulados fundidos que lo contienen. La principal degradación del producto es el ácido alfa-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-5-acético, en lo sucesivo designado como "ImpA" (se denomina ImpA según la USP 29 y corresponde al producto de la hidrólisis del Clopidogrel). Además, se determina la suma de todas las impurezas ("SumImp"). Ambos ImpA y SumImp se expresan como porcentaje en peso de la cantidad de la sal de clopidogrel en el inicio del experimento en el día 0 y se determinan utilizando el sistema de HPLC descrito a continuación.

- 40 En la Tabla 1 a continuación por ejemplo el término "10% de PEG 6000" significa que el granulado fundido consiste de 10% en peso de PEG 6000 y 90% en peso de clopidogrel besilato, 30% de PEG 6000 significa que el granulado fundido consiste de 30% en peso PEG 6000 y 70% en peso clopidogrel besilato, etc.

ES 2 384 740 T3

Tabla 1

Material evaluado	Día 0		Día 15 a 50°C y 75% de humedad relativa	
	ImpA [%]	SumImp [%]	ImpA [%]	SumImp [%]
CLO Bes	0.09	0.24	0.34	0.52
10% de PEG 6000	0.08	0.23	0.21	0.39
30% de PEG 6000	0.09	0.24	0.19	0.36
50% de PEG 6000	0.08	0.24	0.18	0.38
50% de PEG 20000	0.09	0.25	0.19	0.38
50% de PEG 35000	0.09	0.24	0.19	0.36

5 Como se desprende de la anterior Tabla 1, el clopidogrel besilato (CLO Bes) contiene después de almacenamiento durante 15 días a 50 °C y 75% de humedad relativa e n una media de aproximadamente 79 % ($0.34/0.19 = 1.79$) más de la impureza ImpA y aproximadamente 41% ($0.52/0.37 = 1.41$) más de impurezas SumImp totales que el clopidogrel besilato estabilizado en los anteriores granulados fundidos. Los valores de 0.19 y 0.37 mencionados en este documento anteriormente en paréntesis y utilizados para el cálculo son las medias de los valores enumerados para los granulados en las columnas ImpA y SumImp, respectivamente, en el día 15.

El sistema de HPLC mencionado anteriormente es de la siguiente manera:

10 Instrumentos y condiciones de operación:

Columna: 250 mm X 4.6 mm Modulo-Cart QS Uptisphere HDO, 3 µm

Detector: Detector UV o Detector DAD

Eluente A: solución acuosa de fosfato dibásico de sodio 0.01M (1.78 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O/l}$), ajustado a pH 3.0 ± 0.05 con ácido fosfórico 85%

15 Eluente B: Acetonitrilo

Fase móvil: 35% de Eluente A + 65% de Eluente B

Gradiente:

minutos	Eluente A [%]	Eluente B [%]
0.00	75	25
0.10	65	35
1.50	65	35
11.50	35	65
40.00	20	80
50.00	20	80
51.00	75	25

ES 2 384 740 T3

Condiciones de operación:

Velocidad de flujo:	0.4 ml/min
Temperatura de columna:	20°C
Volumen de inyección:	10 µl
Longitud de onda:	235 nm
Duración:	65 min

Tiempo de retención:

Compuesto	Tiempo de retención [minutos]	Tiempo de retención relativo (vs. clopidogrel)
Ácido benzenosulfónico	7.6	0.18
Diluyente	8.6	0.21
Gradiente	11.0	0.27
Impureza A	12.3	0.30
Clopidogrel	91.3	1.00
Gradiente	48.0	1.16

Preparación de soluciones referencia y de muestra:

5 Solución referencia

Aproximadamente 55.92 mg de la sustancia referencia clopidogrel besilato se pesan en un matraz volumétrico de 50 ml. Adicionar 20 ml de fase móvil y someter a ultrasonido en un baño de ultrasonido a temperatura ambiente hasta que la sustancia se disuelva (aprox. 5 min). Completar hasta la marca con la fase móvil. La concentración de clopidogrel besilato es 0.75 mg/ml como base libre. Se preparan, dos soluciones referencia independientes.

10 Solución de muestra para comprimidos de 75 mg

Pesar 10 comprimidos y transferirlos cuantitativamente en un matraz volumétrico de 250 ml. Disolver y completar hasta la marca con fase móvil. Diluir 25.0 ml a 100.0 ml con fase móvil. Filtrar a través de un filtro de PTFE de 0.45 µm en un vial de HPLC. La concentración de clopidogrel es de 0.75 mg/ml como base libre. Se preparan dos soluciones independientes de la muestra.

15 **Ejemplo 10** (Estabilidad de almacenamiento de clopidogrel clorhidrato)

La estabilidad de almacenamiento de la sal de clopidogrel clorhidrato (CLO·HCl) se ha examinado en comparación con los granulados fundidos que lo contienen. La principal degradación del producto es el ácido alfa-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-5-acético, en lo sucesivo designado como "ImpA" (impureza ácido). Además, la suma de todas las impurezas ("SumImp") se determina por HPLC de forma análoga a la que se describe anteriormente para el clopidogrel besilato. Ambas ImpA y SumImp se expresan como porcentaje en peso de la cantidad de la sal de clopidogrel en el inicio del experimento en el día 0. Los granulados mencionados en la siguiente Tabla 2, son granulados fundidos que consisten de 50% en peso de PEG 6000 y 50% de clopidogrel clorhidrato, y 50% de Compritol 888 ATO y 50% de clopidogrel clorhidrato, respectivamente.

Tabla 2

Material evaluado	Día 0		Día 30 a 40°C y 75% de humedad relativa	
	ImpA [%]	SumImp [%]	ImpA [%]	SumImp [%]
CLO·HCl	0.18	0.58	1.28	1.99
50% de PEG 6000	0.13	0.49	0.65	1.03
50 % de Compritol	0.15	0.57	0.66	1.04

5 Como se desprende de la anterior Tabla 2, el clopidogrel clorhidrato (CLO HCL) contiene después del almacenamiento durante 30 días a 40°C y 75% de humedad relativa en una media, aproximadamente 95% (1.28/0.655 = 1.95) más de la impureza ImpA (i.e. casi el doble) y aproximadamente 92% (1.99/1.035 = 1.92) más de impurezas SumImp totales que el clopidogrel clorhidrato estabilizado en los anteriores granulados fundidos.

Ejemplo 11 (fabricación de comprimidos de un granulado fundido que contiene 50% en peso de clopidogrel besilato y 50% en peso de PEG 6000)

10 En una primera etapa, el granulado se mezcla con los excipientes con el fin de formar la mezcla final. 44.74 g de granulado se colocan en un contenedor. se adicionan 26.74 g de Avicel® PH200 (celulosa microcristalina), 3.80 g de Plasdone® XL (1-etenilpirrolidin- 2-ona) y 0.72 g de Cutina® HR (Aceite de Castor Hidrogenado). El contenedor se sella y a continuación la combinación se mezcla durante 10 minutos, de manera que se vuelva homogénea.

15 En una segunda etapa, la mezcla final se comprime utilizando punzones biconvexos, de 10 mm R9 redondos. Cada unidad tiene una masa de 380 mg, y se comprime de tal manera que su dureza este entre 80 y 100N y su espesor entre 5.4 y 6.0 mm.

Ejemplo 12 (fabricación de comprimidos que comprenden un granulado fundido que contiene 50% en peso de clopidogrel besilato y 50% en peso de PEG 6000)

20 De una manera análoga a la que se describe en el Ejemplo 11 se fabrican los comprimidos, con lo cual cualquiera de los excipientes se puede adicionar a la fusión para formar el granulado fundido o todos o parte de los excipientes se adicionan al granulado que será formado en un comprimido. Las composiciones se dan en la Tabla 3. Los comprimidos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 11 o el Ejemplo 12 luego se recubren con una composición que se proporciona en la Tabla 4.

Tabla 3

Componentes	mg / núcleo del comprimido	mg / núcleo del comprimido
Clopidogrel Besilato	111,85 *	111,85 *
PEG 6000	111,85	111,85
Avicel PH 200	112,50	112,50
Plasdone XL	40,00	40,00
Cutina HR	3,80	-.-
Estearato de magnesio	-.-	3,80
Total	380,00	380,00
* correspondiente a aproximadamente 75 mg de Clopidogrel Base.		

Tabla 4

Componentes de recubrimiento por núcleo del comprimido de 380.0 mg	mg
Ethocel STD 7 Premium	0,50
PEG 6000	3,30
Dióxido del titán	2,20
Isopropanol *	60,00
material de recubrimiento total en el núcleo del comprimido	6,00
* el isopropanol se evapora	

Ejemplo 13

5 De una manera análoga a la que se describe en el Ejemplo 12 se fabrican los comprimidos, con lo cual cualquiera de los excipientes se puede adicionar a la fusión para formar el granulado fundido o todos o parte de los excipientes se adicionan al granulado que será formado en un comprimido. Las composiciones se dan en la Tabla 5. Los comprimidos obtenidos luego se recubren con una composición que se proporciona en la Tabla 4. Los resultados de la prueba fueron de la siguiente manera: ImpA [%] en el Día 0: cero (no ImpA); ImpA [%] en el Día 15 (50°C, 75% de humedad relativa): 0.28.

10

Tabla 5

Componentes	Función	mg / núcleo del comprimido
Clopidogrel Besilato	API	111,85 *
PEG 20000	agente de granulación	37.5
Pharmatose DCL 11	agente de carga	206.05
Explocel	desintegrante	20,00
Estearato de magnesio	lubricante	7.60
Hypromellose	agente de recubrimiento	2.00
Dióxido del titán	colorante	1.00
* correspondiente a aproximadamente 75 mg de Clopidogrel Base.		

15

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un granulado fundido que es una dispersión en estado sólido de un fármaco, en un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende como un compuesto farmacéuticamente activo clopidogrel besilato o clopidogrel clorhidrato, en donde
- 5 (i) el portador farmacéuticamente aceptable se mezcla con el compuesto farmacéuticamente activo para formar una mezcla íntima,
- (ii) a continuación, la mezcla obtenida se calienta a o cerca de la temperatura del punto de fusión del portador farmacéuticamente aceptable, pero por debajo del punto de fusión del compuesto farmacéuticamente activo, formando así una fusión, y
- 10 (iii) a continuación, la fusión obtenida se enfría rápidamente, mediante la adición de dióxido de carbono sólido o aire licuado a la dispersión para proveer una masa congelada, la cual inmediatamente después se rompe aparte en muchas partículas pequeñas.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la masa congelada se muele para producir un polvo.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas obtenidas se tamizan a la media del tamaño de grano deseado.
- 15 4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el granulado fundido comprende un polietileno glicol que tiene un peso molecular promedio de 1500 a 35000, como el portador farmacéuticamente aceptable.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el granulado fundido comprende un polietileno glicol que tiene un peso molecular promedio de 4000 a 10000, como el portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el granulado fundido contiene de 10 a 90 % en peso de clopidogrel o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el granulado fundido contiene de 10 a 90 % en peso de una sal farmacéuticamente aceptable de clopidogrel y (100 menos x) % en peso de un polietileno glicol que tiene un peso molecular promedio de 2000 a 30000, en donde x es el contenido de la sal de clopidogrel farmacéuticamente aceptable, expresado como % en peso.
- 25 8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dichos granulados fundidos comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables, que se mezclan con el portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto farmacéuticamente activo para formar dicha mezcla íntima, y/o se adicionan a dicha fusión, y/o después a la dispersión en estado sólido del fármaco.
- 30 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprenden diluentes, agentes de carga, ligantes, desintegrantes, colorantes, agentes saborizantes, lubricantes y conservantes.

35