

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 380**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008 E 08737878 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2148655**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de clopidogrel**

30 Prioridad:

20.04.2007 IN MU07642007
20.04.2007 IN MU07742007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.06.2013

73 Titular/es:

WOCKHARDT LIMITED (16.7%)
D-4 MIDC INDUSTRIAL AREA CHIKALTHANA
AURANGABAD 431210 MAH, IN;
JAIN, GIRISH KUMAR (16.7%);
MURALI, NARAYANAN (16.7%);
UJJAINKAR, AMOL (16.7%);
BALLA PATTABHI, SRINIVAS (16.7%) y
KHAN, ABDUL REHMAN (16.7%)

72 Inventor/es:

UJJAINKAR, AMOL;
BALLA PATTABHI, SRINIVAS;
KHAN, ABDUL REHMAN;
MURALI, NARAYANAN y
JAIN, GIRISH KUMAR

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 408 380 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

Composiciones farmacéuticas de clopidogrel.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo en mezcla con uno o más excipientes hidratados. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo que están libres de cualquier eliminador de humedad. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de tales composiciones.

Antecedentes de la invención

15 El clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por ADP que actúa mediante la inhibición directa de la unión de adenosina difosfato (ADP) a su receptor y de la posterior activación mediada por ADP del complejo glicoproteína GPIIb/IIIa. Químicamente, es éster metílico del ácido (α S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético. Está indicado para la reducción de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida y

20 La solicitud de patente estadounidense n.º 20070048370 da a conocer una formulación de comprimido de clopidogrel, en la que el comprimido no contiene excipientes de preparación de comprimidos iónicos y/o básicos ni PEG 6000.

25 La publicación internacional (PCT) n.º WO2005048992 da a conocer composiciones de clopidogrel, en las que el clopidogrel está en forma de partículas recubiertas mezcladas con excipientes anhídrido junto con eliminadores de humedad.

30 Las publicaciones internacionales (PCT) n.ºs WO2005117866 y WO2006074066 dan a conocer una forma amorfa de clorhidrato de clopidogrel y sus composiciones.

35 La publicación internacional (PCT) n.º WO2007091279 da a conocer una composición farmacéutica de bisulfato de clopidogrel y un lubricante, dibehenato de glicerilo.

La publicación internacional (PCT) n.º WO20 08001201 da a conocer una composición farmacéutica granulada en estado fundido de clopidogrel o sales del mismo.

40 Se conoce que clopidogrel en una forma de base o de sal de ácido monobásico, tal como mesilato, clorhidrato, bromhidrato, benzoato, salicilato, lactato, gluconato muestra dificultades en la formulación de formas farmacéuticas estables sólidas, debido a su higroscopicidad. Se conoce que las sales de ácido monobásico de clopidogrel interactúan con determinados excipientes de la formulación y experimentan degradación. Las composiciones farmacéuticas que contienen clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo no están disponibles comercialmente. Para superar tales problemas, se usa habitualmente la sal de bisulfato de clopidogrel.

45 Durante el desarrollo de formulaciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de clopidogrel, a menudo el fármaco tiende a degradarse incluso en presencia de poca humedad y por tanto hace que el fármaco no esté disponible en el plasma en el momento de la ingestión. Varias referencias describen formulaciones, en las que el clopidogrel está o bien en forma de partículas recubiertas o bien mezclado con excipientes anhídrido junto con eliminadores de humedad. Claramente, existe una necesidad de composiciones mejoradas que no sólo sean fáciles de preparar y no utilicen excipientes anhídrido junto con eliminadores de humedad sino que también sean bioequivalentes a los comprimidos de bisulfato de clopidogrel (Plavix[®]) disponibles comercialmente.

55 Sumario de la invención

En un aspecto general se proporciona una composición farmacéutica que incluye clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo, y uno o más excipientes hidratados.

60 El término "excipientes hidratados" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente de agua presente en ellos como para obtenerlos en el estado hidratado.

Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. La composición farmacéutica puede incluir adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes y similares.

En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que incluye gránulos, partículas o grageas no recubiertos de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo, estando la composición libre de cualquier eliminador de humedad.

5 El término "eliminador de humedad" tal como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que elimina la humedad libre y evita la degradación o descomposición o adhesión o higroscopicidad del principio activo.

El término "gránulos, partículas o grageas no recubiertos de clopidogrel" tal como se usa en el presente documento se refiere a gránulos, partículas o grageas de clopidogrel que están como tal y no recubiertos con ningún polímero.

10 Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. La composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes y similares.

15 En otro aspecto general se proporciona una composición farmacéutica que incluye clorhidrato de clopidogrel y behenato de glicerilo, en la que uno o los dos de la velocidad y el grado de absorción del clorhidrato de clopidogrel es igual a o superior que los obtenidos mediante un comprimido de bisulfato de clopidogrel comercializado con el nombre comercial Plavix[®].

20 En otro aspecto general se proporcionan procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas que incluyen clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo. El procedimiento incluye: a) mezclar y granular clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo con excipientes hidratados; y b) convertir los gránulos en una forma farmacéutica adecuada.

25 Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. La composición farmacéutica puede incluir adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes y similares.

30 Los detalles de una o más realizaciones de las invenciones se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

35 **Descripción de los dibujos**

Figura 1: Área *in vivo* comparativa bajo los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo (AUC)

40 **Descripción detallada de la invención**

45 Se ha descubierto ahora que el clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo, cuando se mezcla con excipientes hidratados, da como resultado una composición estable que no sufre degradación durante el almacenamiento. Además, se ha descubierto que puede prepararse una formulación estable de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo sin recubrir con ningún polímero hidrófobo. También se encontró que puede prepararse una formulación estable cuando la formulación no contiene ningún eliminador de humedad. Los inventores han encontrado sorprendentemente que puede prepararse una formulación estable de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo usando behenato de glicerilo en la formulación, que es bioequivalente a la forma farmacéutica de comprimido de bisulfato de clopidogrel comercializada con el nombre comercial Plavix[®].

50 Las sales de ácido monobásico de clopidogrel pueden seleccionarse de uno o más de clorhidrato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel, mesilato de clopidogrel, besilato de clopidogrel, salicilato de clopidogrel, lactato de clopidogrel o gluconato de clopidogrel.

55 Los excipientes hidratados pueden seleccionarse de uno o más de celulosa microcristalina tal como Avicel PH 101, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa de alta sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal y similares.

60 En general, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante mezclado simple, compresión directa, granulación en seco o granulación en húmedo.

65 En una realización, la composición farmacéutica de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo puede prepararse compactando clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo con excipientes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con lubricante. Los agregados así obtenidos pueden transformarse en gránulos o partículas, que pueden mezclarse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden formularse en la forma farmacéutica adecuada.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes y similares.

5 Las cargas adecuadas pueden incluir uno o más de lactosa, celulosa microcristalina, polietilenglicoles, manitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, caolín, almidón seco, sorbitol, azúcar en polvo, Prosolv y similares.

Los disgregantes adecuados pueden incluir uno o más de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa y similares.

10 Los deslizantes adecuados pueden incluir uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco o almidón de maíz y similares.

15 Los lubricantes adecuados comprenden uno o más de aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral ligero, monoestearato de glicerol, monobenato de glicerol, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo y similares.

20 La composición farmacéutica de la invención puede estar presente en forma de gránulos, grageas, perlas, microesferas, un comprimido, un minicomprimido, un microcomprimido, una cápsula, gránulos en una cápsula, grageas en una cápsula, minicomprimidos en una cápsula o combinaciones de los mismos.

25 Se establece la "bioequivalencia" mediante un intervalo de confianza (IC) del 90% de entre 0,80 y 1,25 tanto para $C_{m\acute{a}x}$ como para AUC según las directrices normativas de la FDA de los EE.UU., o un IC del 90% para un AUC de entre 0,80 y 1,25 y un IC del 90% para una $C_{m\acute{a}x}$ de entre 0,70 y 1,43 según las directrices normativas de la EMEA europea.

30 Se llevaron a cabo estudios de bioequivalencia entre Plavix[®] y la composición de la invención tanto en ayunas como tras haber comido. Se monitorizó el estudio en lo que se refiere a $C_{m\acute{a}x}$, AUC, $T_{m\acute{a}x}$ logrados con el producto de prueba y el producto de referencia (Plavix[®]). La tabla 1 proporciona datos de bioequivalencia de Plavix[®] y del producto de prueba.

Cada sujeto recibió una dosis única de clopidogrel tras empezar el desayuno. Periodos de lavado de una semana separaron las dosis.

35 Se recogieron muestras de sangre antes de la dosificación (0 horas) y a las 0,16, 0,33, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 6,0, 8,0, 12 y 16 horas tras cada dosis. Se sometieron a ensayo muestras plasmáticas para clopidogrel usando un procedimiento de cromatografía de líquidos de alta resolución validado. Se calcularon los valores para los parámetros farmacocinéticos de clopidogrel incluyendo la $C_{m\acute{a}x}$ observada. Se calcularon AUC_{0-t} y AUC_{0-∞}, usando métodos convencionales.

40 Tabla 1: Datos de bioequivalencia con respecto a las razones de prueba (composición de la invención) con respecto a referencia (Plavix[®]) (razones de P/R) a un intervalo de confianza del 90% (I.C.)

[Tabla 1]

Parámetros farmacocinéticos	Razón % (Prueba/Ref.)
$C_{m\acute{a}x}$	1. 81
AUC _{0-t}	1. 35
AUC _{0-∞}	1. 97

45 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan simplemente a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Determinadas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se incluyan en el alcance de la invención.

Ejemplo 1: La composición de los lotes se proporciona en la tabla 1.

Tabla-1:

5 [Tabla 2]

n.º M.	Componentes	Cantidad/comprimido(% p/p)
1.	Clorhidrato de clopidogrel	15-35
2.	Celulosa microcristalina	30-70
3.	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC)	0,1-20
4.	Dióxido de silicio coloidal	0,5-5
5.	Behenato de glicerilo	0,1-5
6.	Aceite de ricino hidrogenado	0,5-5
7.	Opadry	0,5-5,0

10 Procedimiento: Se mezcló el clorhidrato de clopidogrel con celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dióxido de silicio coloidal y behenato de glicerilo en una mezcladora de doble cono. Se compactó la combinación obtenida usando una compactadora de rodillo. Se dimensionaron los agregados para dar gránulos usando una granuladora oscilante. Se mezclaron los gránulos con hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, talco y se lubricó con behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado en una mezcladora de doble cono. Finalmente se comprimió la combinación lubricada para dar comprimidos usando herramientas adecuadas. Se recubrieron los comprimidos con dispersión acuosa de Opadry.

15

Ejemplo-2: Se proporciona la composición de los lotes en la tabla 2.

Tabla-2:

20 [Tabla 3]

n.º M.	Componentes	% p/p
	Intragranular	
1	Clorhidrato de clopidogrel	15-40
2	Celulosa microcristalina silicificada	30-70
3	HPC de baja sustitución	5-10
4	Behenato de glicerilo	1-5
	Extragranular	
5	HPC de baja sustitución (LH -11)	0,5-2,0
6	Celulosa microcristalina silicificada	5-10
7	Behenato de glicerilo	1-5
8	Aceite de ricino hidrogenado	1-5

25 Procedimiento: Se mezcló clorhidrato de clopidogrel con Prosolv, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y behenato de glicerilo en una mezcladora de doble cono y se compactó la combinación usando una compactadora de rodillo. Se dimensionaron los agregados para dar gránulos usando una granuladora oscilante. Se mezclaron los gránulos con Prosolv, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y se lubricaron con behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado en una mezcladora de doble cono. Finalmente se comprimió la combinación lubricada para dar comprimidos usando una maquinaria adecuada. Se recubrieron los comprimidos con dispersión acuosa de Opadry.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende una forma no granulada en estado fundido de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo y uno o más excipientes hidratados seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa de alta sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal, y behenato de glicerilo, estando la composición libre de cualquier eliminador de humedad y de lactosa anhidra.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo la composición gránulos, partículas o grageas no recubiertos de clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal de ácido monobásico de clopidogrel comprende uno o más de clorhidrato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel, mesilato de clopidogrel, besilato de clopidogrel, salicilato de clopidogrel, lactato de clopidogrel y gluconato de clopidogrel.
- 20 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden carga, aglutinante, lubricante, deslizante y disgregante.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el lubricante comprende uno o más de aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral ligero, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, behenato de glicerilo y palmitoestearato de glicerilo.
- 30 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo la composición uno o más de gránulos, grageas, perlas, microesferas, un comprimido; un minicomprimido, un microcomprimido, una cápsula, gránulos en una cápsula, grageas en una cápsula, macrocomprimidos en una cápsula y minicomprimidos en una cápsula.
- 35 7. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo según la reivindicación 1, que comprende (a) mezclar y granular clopidogrel o sales de ácido monobásico del mismo con uno o más de excipientes hidratados seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa de alta sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal; y (b) convertir los gránulos en una forma farmacéutica adecuada.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sal de ácido monobásico de clopidogrel comprende uno o más de clorhidrato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel, mesilato de clopidogrel, besilato de clopidogrel, salicilato de clopidogrel, lactato de clopidogrel y gluconato de clopidogrel.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 7, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden carga, aglutinante, lubricante, deslizante y disgregante.
- 50 10. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el lubricante comprende uno o más de aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral ligero, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, behenato de glicerilo y palmitoestearato de glicerilo.
11. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la composición comprende uno o más de gránulos, grageas, perlas, microesferas, un comprimido, un minicomprimido, un microcomprimido, una cápsula, gránulos en una cápsula, grageas en una cápsula, macrocomprimidos en una cápsula y minicomprimidos en una cápsula.

FIGURA 1: ÁREA COMPARATIVA BAJO LOS PERFILES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA FRENTE AL TIEMPO

