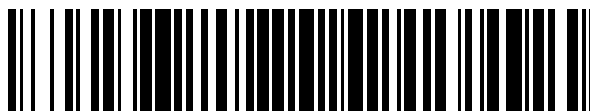


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 913**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2014 PCT/EP2014/066110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014766**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2014 E 14753025 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 3027176**

54 Título: **Comprimido farmacéutico que comprende ácido acetilsalicílico y clopidogrel**

30 Prioridad:
02.08.2013 WO PCT/FR2013/051874

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2018

73 Titular/es:
**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:
**BRENNE, JEAN-FRANÇOIS;
CALLIGARIS, FRÉDÉRIQUE;
DASTE, GEORGES;
EDELIN-BERLEMONT, JULIE y
FONTAINE, NICOLAS**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 648 913 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

Comprimido farmacéutico que comprende ácido acetilsalicílico y clopidogrel

5 La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que contiene una combinación de ingredientes activos con actividad inhibidora de la agregación de plaquetas, que consiste en ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La ventaja terapéutica de la combinación de ácido acetilsalicílico, también conocido como aspirina, y de clopidogrel se describe, entre otras cosas, en las solicitudes internacionales WO 97/29753 y WO 00/66130.

El documento WO 00/66130 describe más particularmente una forma farmacéutica unitaria, tal como un comprimido, una cápsula de gel o un sobre monodosis, que comprende ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

15 Sin embargo, ninguna de las formas farmacéuticas divulgadas en esa solicitud hace posible minimizar las lesiones gástricas posibles que pueden provocarse por la ingesta de aspirina.

20 Se ha demostrado que es útil y ventajoso tener una forma farmacéutica unitaria administrable por vía oral que contenga estos dos ingredientes activos y que proteja la mucosa gástrica. De hecho, resulta que una parte de la población muestra sensibilidad particular a la aspirina, para los que es preferible vender la aspirina en una forma que sea no agresiva para la mucosa gástrica.

El trabajo de los inventores ha hecho posible producir dicha forma farmacéutica.

25 La invención, por lo tanto, se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo y una capa externa, comprendiendo el núcleo ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y comprendiendo la capa externa clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estando separando el núcleo de la capa externa por un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes, comprendiendo la capa gastrorresistente al menos un polímero gastrorresistente y al menos un 40% en peso de talco, respecto al peso del polímero gastrorresistente.

30 El comprimido de acuerdo con la invención tiene los mismos efectos terapéuticos que el comprimido descrito en la solicitud WO 00/66130, teniendo al mismo tiempo propiedades gastrorresistentes a aspirina para proteger a la población que muestra una sensibilidad particular a la aspirina. Inesperadamente, el comprimido de acuerdo con la invención también muestra mejor estabilidad. En particular, como se detalla en el ejemplo 3, el comprimido de acuerdo con la invención puede almacenarse durante 36 meses, sin aplicar condiciones particulares de almacenamiento.

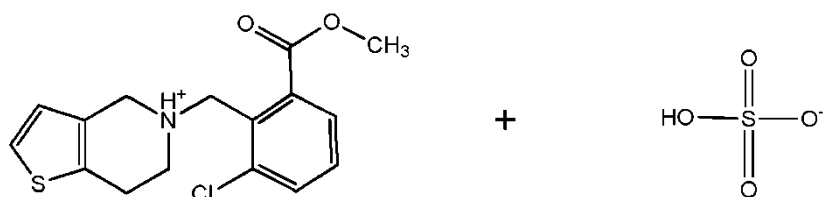
40 Se apreciará que, en el contexto de la presente solicitud, y salvo que se estipule de otro modo, los intervalos de los valores indicados se entienden con los límites incluidos.

Entre las diversas formas farmacéuticas posibles, la formulación en forma de comprimido tiene muchas ventajas. Se entiende que el término "comprimido" indica una forma farmacéutica de consistencia sólida, obtenida por compresión de partículas tales como partículas de polvos y/o gránulos, y que contiene una dosis de medicamento.

45 En particular, un comprimido tiene las siguientes ventajas:

- es muy resistente y posibilita una fácil manipulación,
- la dosificación de los ingredientes activos en un comprimido es muy precisa,
- 50 - a diferencia de los polvos, tomar un comprimido no requiere dispersión previa en agua,
- la forma de comprimido permite la introducción de una gran cantidad de ingredientes activos en un volumen restringido y, finalmente, la producción industrial de comprimidos puede realizarse a altas tasas.

55 En los comprimidos de acuerdo con la invención, el ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta preferiblemente en su forma ácida y más preferentemente almidonado, mientras que el clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se presenta preferiblemente en forma de hidrogenosulfato de clopidogrel de la siguiente fórmula I:



(I)

y más preferentemente en la forma polimórfica II. La forma II de hidrogenosulfato de clopidogrel y un proceso para obtener esta forma se describen más particularmente en la solicitud WO 99/65915.

Se pretende que el término "recubrimiento" indique la aplicación de una capa al conjunto de la superficie del núcleo. En particular, el recubrimiento de tres capas de acuerdo con la invención, cada capa que compone este recubrimiento se aplica a la totalidad de la superficie del núcleo, albergando opcionalmente dicho núcleo una primera capa (capa aislante interna) y opcionalmente una segunda capa (capa gastrorresistente).

La expresión "capa aislante" pretende indicar una capa que hace posible evitar el contacto directo entre dos componentes del comprimido. Más, particularmente, el comprimido de acuerdo con la invención comprende dos capas aislantes, haciendo posible la capa aislante interna evitar el contacto directo entre el núcleo y la capa gastrorresistente, y haciendo posible la capa aislante externa evitar el contacto directo entre la capa gastrorresistente y la capa externa. Incluso más particularmente, la capa aislante interna hace posible proteger la capa gastrorresistente de los ingredientes ácidos contenidos en el núcleo (ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y la capa aislante externa hace posible proteger la capa gastrorresistente de los ingredientes ácidos contenidos en la capa externa (clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Las dos capas aislantes de acuerdo con la invención comprenden un agente de formación de películas que forma una barrera entre dos componentes que tienen diferentes pH. Dichos agentes de formación de películas son conocidos para los expertos en la materia y puede hacerse mención, a modo de ejemplo, de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polimetacrilatos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (copovidona) y resina de goma laca. Preferiblemente, el agente de formación de películas es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y/o poli(alcohol vinílico), más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa e incluso más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad.

De forma ventajosa, la capa aislante comprende un agente de formación de películas en combinación con un polietilenglicol, preferiblemente PEG 6000. La adición de polietilenglicol es capaz de mejorar la calidad de la capa aislante. Como se detallará posteriormente, el comprimido de acuerdo con la invención se obtiene mediante doble compresión, que es una etapa capaz de dañar el recubrimiento de tres capas y/o de provocar que el comprimido pierda su propiedad o propiedades de gastrorresistencia en el estómago (al pH estomacal) y/o de disolución en los intestinos (al pH intestinal).

En particular, la capa aislante está desprovista de dióxido de titanio.

Se apreciará que las capas aislantes interna y externa pueden tener una composición química y/o grosor idéntico o diferente.

La expresión "capa gastrorresistente" pretende indicar, por lo tanto, una capa que comprende al menos un polímero gastrorresistente. Los polímeros gastrorresistentes son bien conocidos para los expertos en la materia. Estos polímeros se disuelven solamente a un pH por encima de 5,5 y hacen posible proteger el entorno gástrico del ingrediente o la composición que recubren, concretamente, en el presente caso, el ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo contenido en el núcleo. Este ingrediente o composición finalmente se libera únicamente en el duodeno.

De forma ventajosa, el polímero gastrorresistente es un copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo. Dicho copolímero se vende con la marca Eudragit® (Evonik industries), en forma de una dispersión acuosa con la referencia L 30 D-55, o en forma seca con la referencia L 100-55.

Más preferentemente, por motivos de simplicidad de implementación, se usa el Eudragit L 30 D-55. De hecho, la suspensión de copolímeros se pulveriza fácilmente sobre el núcleo, y después se seca.

Eudragit L 30 D-55 es una dispersión acuosa un 30% en peso de copolímero seco de ácido metacrílico y de acrilato de etilo que tiene un peso molecular promedio de 250 000 y una relación de grupo carboxilo/grupo éster aproximadamente igual a 1:1, que también comprende un 0,7% en peso de lauril sulfato de sodio y un 2,3% en peso

de polisorbato 80 (también conocido como monooleato de polioxietileno (20) o monooleato de polioxietileno sorbitán 80), dándose el contenido de lauril sulfato de sódico y polisorbato 80 respecto al peso de los sólidos del copolímero.

5 La capa gastrorresistente también comprende al menos un 40% en peso de talco, respecto al peso del polímero gastrorresistente. Más particularmente, el porcentaje en peso del talco se da respecto al peso seco del polímero gastrorresistente.

10 Preferiblemente, la capa gastrorresistente comprende de un 40% a un 150%, más preferentemente de un 45% a un 105% en peso de talco, respecto al peso seco del polímero gastrorresistente. Estos contenidos de talco hacen posible obtener un comprimido que tiene una capa gastrorresistente intacta. El término "intacto" pretende indicar una capa gastrorresistente que no se ha dañado por la etapa de doble compresión, que no muestra ninguna grieta y que es resistente al ensayo de disgregación en medio ácido (a un pH=1,2), tal como el descrito más completamente en el ejemplo 2.

15 La capa gastrorresistente también puede comprender de forma ventajosa un plastificante. Preferiblemente, el plastificante es citrato de trietilo o citrato de trietilacetilo, más preferentemente citrato de trietilo.

20 Una composición preferida de la capa gastrorresistente, después del secado, de acuerdo con la invención se indica a continuación en este documento:

- un 25%-60% en peso seco de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,
- un 25%-60% en peso de talco,
- un 8%-15% en peso de citrato de trietilo,

25 dándose estos porcentajes en peso sobre la base del peso seco total de la capa gastrorresistente.

Indicado a continuación en este documento, a modo de ejemplo, hay una composición de la capa gastrorresistente, después del secado, cuando comprende aproximadamente un 50% en peso de talco, respecto al peso seco del polímero gastrorresistente:

- un 57%-61% en peso seco de polímero gastrorresistente, por ejemplo, de copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo,
- un 28%-31% en peso de talco,
- un 8%-15% en peso de plastificante, por ejemplo, de citrato de trietilo,

dándose los porcentajes en peso sobre la base del peso seco total de la capa gastrorresistente.

40 Desde el punto de vista de su estructura, el comprimido es un comprimido con núcleo. El núcleo está en el centro del comprimido y tiene una forma idéntica o similar a la del comprimido. Estos parámetros pueden hacer posible contribuir a la conservación de la integridad del recubrimiento de tres capas durante la doble compresión realizada para preparar el comprimido.

45 El comprimido de acuerdo con la invención tiene un volumen de menos de 500 mm³, preferiblemente de menos de 450 mm³ y más preferentemente de menos de 420 mm³.

50 Se apreciará que, en virtud de la invención, es posible obtener un comprimido de pequeño tamaño. De hecho, una fácil solución para conservar la integridad de la capa gastrorresistente podría haber sido aumentar el tamaño del comprimido para minimizar el impacto de la doble compresión sobre la capa gastrorresistente. Sin embargo, dicha solución habría provocado una reducción en la comodidad del paciente cuando ingiere el comprimido, debido a su gran tamaño.

55 El término "comprimido" pretende indicar no solamente comprimidos no recubiertos, sino también comprimidos recubiertos con película. El término "no recubierto" pretende indicar el comprimido desprovisto de cualquier recubrimiento de película aplicado a la capa externa.

De forma ventajosa, el comprimido no recubierto es de aproximadamente 390 mm³.

60 De acuerdo con una realización, el comprimido no recubierto tiene una forma general cilíndrica, con una cara superior e inferior convexa, un radio de menos de 5,7 mm, preferiblemente entre 5,5 y 5,6 mm, y un grosor máximo de 5,9 mm, preferiblemente de menos de 5,8 mm.

65 Una vez se ha aplicado el recubrimiento de película a la capa externa del comprimido, el volumen del comprimido recubierto con película es de aproximadamente 410 a 420 mm³. El comprimido recubierto con película aun tendrá un radio de menos de 5,7 mm, preferiblemente entre 5,55 y 5,65 mm, y un grosor máximo de 6,1 mm, preferiblemente de menos de 6,0 mm.

Dicha geometría de comprimido permite que dicho comprimido se ingiera fácilmente por el paciente.

Respecto al peso, el comprimido no recubierto tiene un peso entre 455 y 570 mg, preferentemente entre 488-540 mg y, una vez se ha aplicado el recubrimiento de película a la capa externa, el peso del comprimido recubierto con película es de aproximadamente 480-600 mg, más preferentemente 510-570 mg.

De forma ventajosa, la capa gastrorresistente representa, después del secado, al menos un 20% en peso del peso total del núcleo. Preferiblemente, representa de un 20% a un 28% en peso, y más preferentemente de un 22% a un 26% en peso del peso total del núcleo.

El comprimido de acuerdo con la invención es capaz de liberar *in vitro*:

- al menos un 70%, preferentemente un 75%, más preferentemente un 80% e incluso más preferentemente un 85% en peso de clopidogrel o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH de aproximadamente o igual a 1,2 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.3 "Ensayo de disolución para formas sólidas de dosificación", durante el transcurso de 30 min liberando al mismo tiempo como mucho un 10% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el transcurso de 120 min, después

- al menos un 65%, preferentemente un 70%, más preferentemente un 75% e incluso más preferentemente un 80% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de una solución tamponada a un pH de aproximadamente o igual a 6,8 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.3 "Ensayo de disolución para formas sólidas de dosificación", durante el transcurso de 90 min.

Como alternativa, el comprimido de acuerdo con la invención es capaz de liberar *in vitro*:

- al menos un 70%, preferentemente un 75%, más preferentemente un 80% e incluso más preferentemente un 85% en peso de clopidogrel o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH de aproximadamente o igual a 1,2 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea estadounidense (U.S.P.) 711 "Disolución", durante el transcurso de 30 min, liberando al mismo tiempo como mucho un 10% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el transcurso de 120 min, después

- al menos un 65%, preferentemente un 70%, más preferentemente un 75% e incluso más preferentemente un 80% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH de aproximadamente o igual a 6,8 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea estadounidense (U.S.P.) 711 "Disolución", durante el transcurso de 90 min.

Como alternativa, el comprimido de acuerdo con la invención es capaz de liberar *in vitro*:

- al menos un 70%, preferentemente un 75%, más preferentemente un 80% e incluso más preferentemente un 85% en peso de clopidogrel o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH de aproximadamente o igual a 1,2 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", durante el transcurso de 30 min liberando al mismo tiempo como máximo un 10% en peso del ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el transcurso de 120 min, después

- al menos un 65%, preferentemente un 70%, más preferentemente un 75% e incluso más preferentemente un 80% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH de aproximadamente o igual a 6,8 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", durante el transcurso de 90 min.

En la presente solicitud, se entiende que cualquier referencia a una farmacopea de un país es una referencia a la farmacopea en vigor en el país respectivo en la fecha de presentación de la presente solicitud.

Desde el punto de vista práctico, los dos ensayos de disolución indicados anteriormente se realizan sucesivamente con el mismo comprimido no recubierto. En particular, el comprimido que ha experimentado el primer ensayo de disolución realizado en el primer medio de disolución a un pH de aproximadamente o igual a 1,2 se recupera después de 120 min y se sumerge en el segundo medio de disolución a un pH de aproximadamente o igual a 6,8 para realizar el segundo ensayo de disolución.

Los ensayos de las dosificaciones de clopidogrel y de ácido acetilsalicílico en los diversos medios de disolución se realizan por cromatografía en fase líquida, por ejemplo, de acuerdo con una metodología de acuerdo con la farmacopea europea 2.2.29 "Cromatografía líquida" o de acuerdo con la farmacopea estadounidense (U.S.P.) 621

"Cromatografía" o de acuerdo con la farmacopea japonesa 2.01 "Cromatografía Líquida".

Más particularmente, el comprimido de acuerdo con la invención muestra perfiles de disolución similares a los de un comprimido Plavix® de 75 mg y de un comprimido de aspirina gastrorresistente de 100 mg que se venden en Japón. Más particularmente, el perfil de disolución del clopidogrel contenido en el comprimido de acuerdo con la invención cumple las especificaciones indicadas en el monográfico de comprimidos de clopidogrel de la farmacopea de Estados Unidos (monográficos de la USP: comprimidos de clopidogrel).

En el comprimido de acuerdo con la invención, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar de clopidogrel/ácido acetilsalicílico entre 0,35 y 0,45.

Preferiblemente, el comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (es decir, 97,880 mg de hidrogenosulfato de clopidogrel) y 100 mg de ácido acetilsalicílico (es decir 111,111 mg de aspirina almidonada).

De acuerdo con una realización preferida el núcleo tiene una formulación que posibilita su compresión directa. De forma ventajosa, el núcleo comprende aspirina almidonada, un agente de flujo (por ejemplo, sílice coloidal anhidra), un relleno (por ejemplo, celulosa microcristalina) y un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico). La adición del relleno y más particularmente de celulosa microcristalina al núcleo hace posible mejorar la capacidad de compresión del núcleo con vistas a las etapas posteriores de recubrimiento de tres capas y doble compresión.

Asimismo, la capa externa de clopidogrel tiene una formulación adecuada para la formación de la misma por compresión. De forma ventajosa, comprende hidrogenosulfato de clopidogrel, al menos un relleno (por ejemplo lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, preferiblemente almidón parcialmente pregelatinizado y/o celulosa microcristalina), un agente disgregante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, preferiblemente hidroxipropilcelulosa débilmente sustituida), un aglutinante (por ejemplo PEG en forma de polvo), un antioxidante (por ejemplo, alfa-tocoferol) y al menos un lubricante (por ejemplo, aceite de ricino y/o éster de sacarosa, preferiblemente ésteres de sacarosa de ácido graso).

El comprimido de acuerdo con la invención también puede comprender un recubrimiento de película. De forma ventajosa, el recubrimiento de película está compuesto de cuatro capas sucesivas:

- una primera capa de adhesión,
- una segunda capa, cuya función es proteger el clopidogrel de la luz,
- una tercera capa para obtener un aspecto de superficie lisa y que es capaz de recibir impresiones opcionales, y
- una cuarta capa con el objetivo de promover el deslizamiento del comprimido durante la manipulación del mismo.

Dicho recubrimiento de película es particularmente adecuado cuando se desea obtener un comprimido con un aspecto estético agradable.

La invención también se refiere a un proceso para fabricar un comprimido de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

- (i) preparar un núcleo que comprende ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (ii) recubrir el núcleo, para obtener un núcleo recubierto, con un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aisladas,
- (iii) recubrir por compresión el núcleo recubierto obtenido en la etapa (ii) con el polvo que comprende el clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para obtener un comprimido.

De forma ventajosa, el núcleo se prepara por compresión directa de los ingredientes de los que está compuesto. Estos ingredientes se detallan más particularmente anteriormente. De forma ventajosa, la compresión del núcleo se realiza a una fuerza de compresión que varía de 10 a 25 kN, preferiblemente de 14 a 20 kN.

Asimismo, la composición de las capas del recubrimiento de tres capas se detalla anteriormente.

El recubrimiento de tres capas de la etapa (ii) se realiza mediante tres etapas sucesivas de recubrimiento. Cada operación de recubrimiento se realiza preparando una solución acuosa o dispersión de la mezcla de ingredientes que componen cada una de las capas (capa de aislamiento interna, capa gastrorresistente, capa de aislamiento externa) y pulverizando dicha solución o dispersión en un chorro de aire caliente para permitir que el agua contenida en la solución acuosa o dispersión se evapore. Por tanto, se obtiene la deposición de una película seca sobre los núcleos, recubriéndose opcionalmente dichos núcleos con una primera y opcionalmente con una segunda capa. Se realiza entre cada capa una pausa que permite que la capa depositada se seque.

De forma ventajosa, el núcleo que alberga una primera capa aislante (capa aislante interna) se recubre con una cantidad de capa gastrorresistente que represente al menos un 20% en peso del peso total del núcleo, dándose los

pesos después del secado. Preferiblemente, la cantidad de capa gastroresistente representa de un 20% a un 28% en peso y más preferentemente de un 22% a un 26% en peso del preso total del núcleo.

5 La etapa (iii) está dirigida a recubrir el núcleo con polvo de clopidogrel. El polvo de clopidogrel se obtiene mezclando gránulos de clopidogrel (obtenidos mediante el proceso de fusión en caliente) con excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La compresión realizada en la etapa (iii) para recubrir el núcleo es, de hecho, una etapa de doble compresión. La última se realiza, de hecho, en dos subetapas:

- una compresión intermedia del núcleo recubierto con una primera parte del polvo de clopidogrel para obtener un precomprimido, después
- una compresión final del precomprimido con la otra parte del polvo de clopidogrel.

15 De forma ventajosa, la relación del peso de la primera parte del polvo de clopidogrel al peso de la otra parte (o parte complementaria) del polvo de clopidogrel está entre 1,05 y 1,19. Parece que este parámetro hace posible contribuir a no alterar la gastroresistencia del núcleo. Por ejemplo, para un comprimido no recubierto de aproximadamente 510 a 515 mg, la compresión intermedia se realiza con aproximadamente 185 (+/-5) mg del polvo de clopidogrel y después se añaden aproximadamente 165 (+/-5) mg de polvo de clopidogrel para la compresión final.

20 Se apreciará que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión intermedia es menor que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión final.

25 Típicamente, la fuerza de compresión durante la compresión intermedia está incluida en el intervalo de 0,8 a 1,2 kN, mientras que la fuerza de compresión durante la compresión final está incluida el intervalo de 19 a 24 kN.

30 La doble compresión se detalla más a fondo en el ejemplo 1 "preparación del comprimido" con referencia a las figuras 3 a 7. Esta tecnología de doble compresión también se conoce como "comprimido en comprimido" o "comprimido con núcleo".

35 Preferiblemente, esta doble compresión se realiza usando una máquina de formación de comprimidos de rotación de doble núcleo.

De forma ventajosa, la relación del peso de la capa externa al peso del núcleo está incluida en un intervalo de 2,5 a 3,2.

40 De acuerdo con una realización preferente, el proceso de fabricación también comprende una etapa de recubrimiento con película. De forma ventajosa, el recubrimiento de película comprende cuatro capas sucesivas, las primeras tres capas (la capa de adhesión, la capa protectora y la capa de aspecto superficial) se depositan por pulverización, y la capa final (capa de deslizamiento) por espolvoreo. Este recubrimiento de película se detalla más a fondo en el siguiente ejemplo 1.

45 La invención también se refiere a los comprimidos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una afección patológica inducida por la agregación plaquetaria, incluyendo angina estable o inestable, trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, por ejemplo, trastornos tromboembólicos asociados con aterosclerosis y con diabetes, tales como angina inestable, apoplejía, reestenosis posterior a la angioplastia, endarterectomía o la inserción de prótesis endovasculares metálicas, o trastornos tromboembólicos asociados con la retrombosis posterior a trombólisis, con infarto, con demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis, con fibrilación auricular o también durante el uso de prótesis vasculares, de derivaciones aortocoronarias o también durante radioterapia para reducir los efectos secundarios de la misma.

50 La invención se entenderá más claramente a la luz de los siguientes ejemplos, que se dan a modo de ilustración con referencia a las figuras, que representan respectivamente:

- la figura 1 es una vista seccionada diagramática de un comprimido 1 de acuerdo con la invención,
- la figura 2 es una vista ampliada del detalle A de la figura 1 que representa el recubrimiento de tres capas 4 que separa el núcleo 2 de la capa externa 3,
- la figura 3 es una vista seccionada parcial diagramática de una unidad de compresión de una máquina que produce comprimidos, después de una primera etapa de relleno con una parte del polvo destinado a formar la capa externa 3,
- la figura 4 es una vista análoga a la de la figura 3, después de situar el núcleo recubierto 8,
- la figura 5 es una vista análoga a las de las figuras 3 y 4, durante una etapa intermedia de compresión,
- la figura 6 es una vista análoga a las de las figuras 3 a 5, después de la adición de la otra parte del polvo destinado a formar la capa externa 3,
- la figura 7 es una vista análoga a las de las figuras 3 y 6, durante una etapa final de compresión,
- la figura 8 muestra los perfiles promedio de disolución de un comprimido no recubierto 1 de acuerdo con la

5 invención que comprende una capa gastroresistente 4b que comprende un 25%, 50% o 100% en peso de talco, respecto al peso del polímero gastroresistente, mostrando la figura 8a los perfiles de disolución de la capa externa el polvo de clopidogrel en el primer medio de disolución a un pH=1,2, mostrando la figura 8b los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el primer medio de disolución a un pH de aproximadamente o igual a 1,2, y mostrando la figura 8c los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el segundo medio de disolución a un pH de aproximadamente o igual a 6,8.

Ejemplo 1: Comprimido de acuerdo con la invención

10 a. Composición del comprimido 1 de acuerdo con la invención

Los porcentajes de los ingredientes a continuación se expresan, salvo que se indique de otro modo, por peso seco respecto al peso seco total del comprimido que los contiene, según lo apropiado

15 • Composición del comprimido 2 que comprende aspirina

Ingrediente	mg/comprimido
Aspirina almidonada	111,111
Ácido esteárico	0,556
Sílice coloidal anhidra	0,333
Celulosa microcristalina	11,666
Peso del núcleo de aspirina	123,666

• Composición de la capa externa 3 que comprende clopidogrel

Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Hidrogenosulfato de clopidogrel		97,880
Lactosa anhidra		87,440
Hidroxipropilcelulosa débilmente sustituida		24,300
PEG 6000	Macrogol 6000P	22,300
Alfa-tocoferol		0,180
Almidón parcialmente pregelatinizado		14,500
Celulosa microcristalina		98,000
Aceite de ricino hidrogenada		3,300
Ésteres de sacarosa de ácido graso		2,100
Peso de la capa externa		350,000

20

• Composición del recubrimiento de tres capas 4

- capa aislante interna 4a

Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Hidroxipropilmetilcelulosa	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	2,968
PEG 6000	Macrogol 6000P	0,742
Peso de la capa aislante interna		3,710

25

- capa gastroresistente 4b

Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo:	Eudragit L30D55 (expresada como cantidad de sólidos)	17,982
Talco		8,992
Citrato de trietilo		3,596
Peso de la capa gastroresistente		30,570

- capa aislante externa 4c

30

Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Hidroxipropilmetilcelulosa	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	3,790
PEG 6000	Macrogol 6000P	0,948
Peso de la capa aislante externa		4,738

Peso del comprimido no recubierto: 512,684 mg

• **Composición de recubrimiento de película 5 (cuatro capas)**

	Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Primera capa	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	5,525
	Talco		0,825
Segunda capa	Dióxido de titanio		4,735
	PEG 6000	Macrogol 6000P	3,157
	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	10,276
	Talco		1,543
	Mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de sílice	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0,039
Tercera capa	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	0,740
	PEG 6000	Macrogol 6000P	0,151
	Mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de sílice	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0,002
Cuarta capa	Cera de carnauba		0,003
	Talco		0,004
	Peso del recubrimiento de película		27,000

Peso final del comprimido recubierto con película: 539,684 mg

5

b. Estructura del comprimido 1 de acuerdo con invención

Representada en la figura 1 hay una vista seccionada diagramática de un comprimido 1 de acuerdo con la invención. Habitualmente, el comprimido 1 tiene una forma cilíndrica general y comprende dos caras opuestas, superior e inferior, de forma convexa.

10

El comprimido 1 comprende un núcleo 2 que comprende aspirina, y una capa externa 3 que comprende hidrogenosulfato de clopidogrel. El núcleo 2 está preferiblemente centrado en el comprimido 1 y tiene una forma general idéntica o similar a la del comprimido 1. En la figura 1, por lo tanto, tiene una forma general cilíndrica y comprende dos caras opuestas, superior e inferior, de forma convexa, como el comprimido 1. En particular, el radio de curvatura de cada una de las dos caras opuestas convexas del núcleo será idéntico o aproximadamente idéntico al de cada una de las dos caras opuestas convexas del comprimido 1. El núcleo 2 está separado de la capa externa 3 mediante un recubrimiento de tres capas 4.

15

El ensamblaje compuesto del núcleo 2 y del recubrimiento de tres capas 4 forma el núcleo recubierto 8. El recubrimiento de tres capas 4 se detalla a fondo en la figura 2 descrita a partir de ahora en este documento.

20

Finalmente, el comprimido 1 puede comprender un recubrimiento de película 5.

25

Sin el recubrimiento de película 5, el comprimido 1 tiene un radio de aproximadamente 5,55 mm y un grosor máximo de aproximadamente 5,9 mm.

Con el recubrimiento de película 5, el comprimido 1 tiene un radio de aproximadamente 5,6 mm y un grosor máximo de aproximadamente 6,0 mm.

30

De acuerdo con una realización preferida, presentada en la figura 1, el recubrimiento de película 5 está compuesto de las siguientes cuatro capas, indicadas desde el interior hasta el exterior del comprimido 1:

- una primera capa de adhesión,
- una segunda capa, cuya función es proteger el clopidogrel de la luz,
- una tercera capa para obtener un aspecto de superficie lisa y que es capaz de recibir impresiones opcionales, y
- una cuarta capa con el objetivo de promover el deslizamiento del comprimido durante la manipulación del mismo (en particular, durante las operaciones de impresión, envasado e ingesta).

35

40

Dicho recubrimiento de película es particularmente adecuado cuando se desea obtener un comprimido con un aspecto estético agradable.

45

Representada en la figura 2, hay una vista ampliada del detalle A de la figura 1 que representa el recubrimiento de tres capas 4 que separa el núcleo 2 de la capa externa 3. El recubrimiento de tres capas está compuesto de las

siguientes tres capas, indicadas desde el interior hasta el exterior del comprimido 1:

- una capa aislante interna, 4a,
- una capa gastrorresistente, 4b,
- una capa aislante externa, 4c.

La capa aislante interna 4a y la capa aislante externa 4c pueden tener una composición química y/o grosor idénticos o diferentes. Preferiblemente, y como se indica en la figura 2, las capas aislantes 4a y 4c tienen un grosor que es más pequeño que el de la capa gastrorresistente 4b.

c. Proceso general para manipular el comprimido de acuerdo con la invención

Para el conjunto de la descripción del proceso para fabricar el comprimido de acuerdo con la invención que se da a partir de ahora en este documento, las cantidades de cada uno de los ingredientes son, salvo que se indique de otro modo, los indicados en las tablas de composición dadas en el punto a) de este ejemplo. Se apreciará que estas cantidades se expresan en peso (miligramos) de cada uno de los ingredientes por comprimido (mg/comp.).

Más particularmente, los ingredientes y las cantidades indicadas en el punto a) no tienen en cuenta los disolventes (tales como agua o un alcohol) usados para realizar el proceso. Por consiguiente, cuando el proceso de fabricación descrito a partir de ahora en este documento requiere el uso de un disolvente, la cantidad de disolvente se especifica específicamente, en mg/comp.

Preparación del polvo destinado a formar la capa externa 3 (polvo de clopidogrel)

El proceso para preparar el polvo de clopidogrel comprende una etapa de preparación de gránulos de clopidogrel, obtenidos por granulación de fusión en caliente.

La expresión "granulación de fusión en caliente" generalmente significa la aglomeración de varios ingredientes, introducidos en forma de partículas, y algunos de los cuales se funden en caliente, en forma de gránulos. Esta aglomeración de los ingredientes se realiza mezclando y calentando a una temperatura que permite que los ingredientes de fusión en caliente se fundan, y después la mezcla calentada de ingredientes se enfría mientras se agita, para obtener gránulos. Si uno (o más) de los ingredientes son metidos a la granulación de fusión en caliente ya están en forma de gránulos, el tamaño de los gránulos resultante de la granulación de fusión en caliente será mayor a la de los gránulos del ingrediente o ingredientes iniciales.

La formación de gránulos de clopidogrel generalmente viene seguida de mezcla con varios excipientes para formar el polvo de clopidogrel.

Más particularmente, el polvo de clopidogrel, cuya composición se describe en el punto a) anterior, se prepara de acuerdo con el siguiente proceso:

Se mezclan el alfa-tocoferol y el almidón pregelatinizado. El clopidogrel, la lactosa anhidra, la hidroxipropilcelulosa y el macrogol se mezclan y después se añaden y se mezclan con la mezcla de alfa-tocoferol y el almidón pregelatinizado. La mezcla resultante entonces se trata por granulación de fusión en caliente para obtener, después del enfriamiento, los gránulos de clopidogrel. Los gránulos de clopidogrel entonces preferiblemente experimentan una etapa de calibración. La hidroxipropilcelulosa y la celulosa microcristalina entonces se añaden y se mezclan con los gránulos de clopidogrel (calibrados). Finalmente, se añade el aceite de ricino hidrogenado y el éster de sacarosa a la mezcla y se mezclan para formar el polvo de clopidogrel.

Preparación del núcleo de aspirina 2

El núcleo 2 que comprende aspirina se prepara por compresión directa de los ingredientes de los que está compuesto.

Más particularmente, el núcleo de aspirina, cuya composición se describe en el punto a) anterior, se prepara de acuerdo al siguiente proceso:

La aspirina almidonada, el ácido esteárico, la sílice coloidal anhidra y la celulosa microcristalina se mezclan y después se comprimen usando una máquina de formación de comprimidos rotativa equipada con troqueles de 7 mm de diámetro y con perforadores superiores e inferiores de 7 mm de diámetro y con un radio de curvatura de 10 mm.

Recubrimiento de tres capas 4 del núcleo de aspirina 2

Esta etapa del proceso comprende la deposición sucesiva de las tres capas del recubrimiento de tres capas 4 sobre el núcleo de aspirina 2.

Las tres capas (capa aislante interna 4a, capa gastroresistente 4b, capa aislante externa 4c) se depositan pulverizando una solución acuosa que comprende los ingredientes de cada una de las capas, estando seguida cada deposición por secado.

5 Más particularmente, respecto al recubrimiento de tres capas, cuya composición se describe en el punto a) anterior, las diversas soluciones se pulverizan sobre los núcleos cargados en una turbina de recubrimiento de película usando un equipo que comprende pistolas de pulverización con boquillas que son de 1,0 mm y de 1,5 mm de diámetro. La deposición, sobre los núcleos, de las capas en forma de película y el secado se realizan usando una corriente de aire caliente que pasa a través del cuerpo de los núcleos. Este secado, simultaneo con la pulverización, hace posible depositar una película seca.

- Deposición de la capa aislante interna 4a:

15 Se vierte la hidroxipropilmetilcelulosa y el PEG 6000 en agua purificada (37,512 mg/comp.) con agitación moderada y se deja agitar hasta que se obtiene una disolución completa.

Esta solución se deposita mediante boquillas de 1,0 mm y se seca como se indica anteriormente.

- Deposición de la capa gastroresistente 4b:

20 Se vierte el talco en agua purificada (45,049 mg/comp.) con agitación vigorosa (agitador) y se mantiene la agitación durante 25 a 35 minutos.

25 Se añade el citrato de trietilo con agitación moderada y se mantiene la agitación durante 25 a 35 minutos.

Se vierte la dispersión de Eudragit L30D55, preferiblemente mientras se tamiza a través de un tamiz de aproximadamente 0,8 mm, en la solución previamente preparada y se mantiene una agitación lenta hasta el final del recubrimiento de película.

30 Se verifica la ausencia de espuma y de grumos.

Esta solución se deposita mediante boquillas que tienen un diámetro de 1,5 mm y se seca como se indica anteriormente.

- Deposición de la capa aislante externa 4c:

Esta deposición se realiza de una manera similar a la deposición de la capa aislante interna 4a, pero con una cantidad de agua purificada de 47,906 mg/comp.

40 **Preparación del comprimido 1**

El comprimido 1 se prepara por doble compresión del núcleo de aspirina recubierto 8 dentro del polvo de clopidogrel.

45 Esta etapa de doble compresión se describe más particularmente en las figuras 3 a 7 de la presente solicitud.

En la figura 3 se representa una sección parcial diagramática de una unidad de compresión de una máquina de producción de comprimidos. Esta unidad de compresión comprende un troquel 6 que comprende una pared circular. Esta unidad de compresión tiene un eje de referencia vertical X'X que constituye de forma ventajosa un eje central de simetría, o incluso de rotación, para esta unidad de compresión. Un perforador inferior 7 que comprende una varilla de perforación 7a se desciende en el troquel 6, siendo el perforador 7 traslativamente móvil en el troquel 6, paralelo al eje X'X.

50 Como es visible en la figura 3, el volumen creado por el troquel 6 y el perforador 7 se rellena con una cantidad ligeramente mayor (de aproximadamente un 5% a un 10%) que la mitad de la cantidad total (185 mg) del polvo de clopidogrel destinado a formar la capa externa 3. Al final del llenado de este volumen con el polvo de clopidogrel, se nivela la superficie del mismo.

La figura 4 muestra una vista análoga a la de la figura 3, después de que el perforador 7 se haya descendido al troquel 6 mediante un movimiento traslativo a lo largo del eje X'X para aumentar ligeramente el volumen creado por el troquel 6 y el perforador 7. La colocación del núcleo recubierto 8 está representada en esta figura. Preferiblemente, el núcleo recubierto 8 se coloca sobre el eje de referencia X'X de forma simétrica. La presencia, la integridad y la colocación del núcleo recubierto 8 se verifica usando un dispositivo adecuado, tal como una videocámara.

65 La figura 5 es una figura análoga a la de las figuras 3 y 4, durante una etapa de compresión intermedia. El otro perforador 10 que alberga una varilla 10a está representado en esta figura. El eje de referencia X'X también es el eje

común de los perforadores y, por consiguiente, la presión aplicada por los perforadores inferior y superior es paralela a esta dirección, creando una distribución simétrica de esta presión. La compresión intermedia representada en la figura 5 tiene el efecto de empujar muy ligeramente el núcleo recubierto 8 y colocarlo en la parte de polvo de clopidogrel destinado a formar la capa externa 3, ya presente en el volumen formado por el troquel 6 y el perforador inferior 7. Al final de esta etapa, se obtiene un precomprimido.

En la figura 6 se representa una vista análoga a la de las figuras 3 a 5, después de que el perforador 7 se haya descendido al troquel 6 mediante un movimiento traslativo a lo largo del eje X'X para aumentar de forma notable el volumen creado por el troquel 6 y el perforador 7. En esta figura, el resto del polvo de clopidogrel destinado a formar la capa externa 3 se ha añadido al precomprimido para rellenar el volumen completo creado por el troquel 6 y el perforador 7. Al final de esta adición de polvo de clopidogrel, se nivela la superficie del mismo.

Finalmente, la figura 7 es una vista análoga a la de las figuras 3 a 6, durante la etapa de compresión final. La presión P2 aplicada durante la etapa de esta compresión final es mayor que la presión P1 aplicada durante la etapa de compresión intermedia representada en la figura 5.

A modo de ejemplo, para el comprimido cuya composición se describe en el punto a) anterior, la doble compresión se realiza en una máquina de formación de comprimidos rotativa de doble núcleo equipada:

- con troqueles de 11 mm de diámetro y perforadores superiores e inferiores de 11 mm de diámetro y con un radio de curvatura de 10 mm,
- con el sistema para transportar y distribuir los núcleos recubiertos, y
- con el sistema de cámara para verificar y ajustar la colocación de los núcleos recubiertos sobre el lecho de polvo de clopidogrel destinado a formar la capa externa.

El suministro con polvo de clopidogrel se realiza por carga por gravedad de cada una de las tolvas de suministro de la máquina de formación de comprimidos desde el recipiente de polvo.

El suministro con núcleos de aspirina recubiertos se realizó por carga por gravedad de la tolva de suministro del distribuidor de núcleos desde un recipiente de acero inoxidable.

La operación completa se realizó en locales mantenidos bajo condiciones controladas de temperatura y humedad ($RH \leq 4,5$ g de agua/kg de aire seco).

El comprimido obtenido al final de esta compresión final se expulsa. Por ejemplo, el perforador 7 se desliza en el troquel 6 (un movimiento traslativo a lo largo del eje X'X), posibilitando, por tanto, que el comprimido se expulse. Finalmente, el comprimido puede experimentar posteriormente una o más etapas de recubrimiento con película.

Recubrimiento con película del comprimido

El comprimido puede recubrirse con película de acuerdo con las técnicas de recubrimiento con película habituales. Esto implica depositar de forma sucesiva una o más capas sobre el comprimido, siendo posiblemente la capa final un encerado del comprimido.

Una capa de recubrimiento de película se obtiene generalmente por recubrimiento por pulverización con una solución acuosa-alcohólica que comprende los ingredientes de la capa, seguido por secado.

Más particularmente, respecto al recubrimiento de película cuya composición se describe en el punto a) anterior, dicho recubrimiento comprende tres capas depositadas por pulverización, depositándose la capa final por espolvoreo.

Las operaciones de pulverización pueden realizarse usando la turbina de recubrimiento con película equipada con el sistema para el secado con chorro de aire caliente, descrito anteriormente.

- Deposición de la primera capa:

Se dispersa la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (61,088 mg/comp.) con agitación hasta que se obtiene la solubilización completa, después se añade el agua purificada (32,527 mg/comp.) y el talco.

Esta solución se deposita mediante boquillas de 1,5 mm y se seca como se indica anteriormente.

- Deposición de la segunda capa:

Se vierte la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (113,572 mg/comp.), se agita hasta que se obtiene la solubilización completa.

Después se introduce el PEG 6000 y la mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de sílice.

Se muele el dióxido de titanio en el agua purificada (56,655 mg/comp.), después se dispersa el talco.

5 Se vierte esta solución en la solución alcohólica.

Esta solución se deposita mediante boquillas que tienen un diámetro de 1,5 mm y se seca como se indica anteriormente.

10 • Deposición de la tercera capa:

Se dispersa la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (11,743 mg/comp.) hasta que se obtiene la solubilización completa. Después se añade la mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de sílice, el PEG 6000 y el agua purificada (6,24 mg/comp.).

15 Esta solución se deposita mediante boquillas de 1,5 mm y se seca como se indica anteriormente.

• Deposición de la cuarta capa:

20 La cera de carnauba y el taco se introducen por espolvoreo sobre la masa del comprimido que se mantiene rotando en la turbina.

Ejemplo 2: Efecto del contenido de talco

25 Se estudió más particularmente el efecto del contenido de talco de la capa gastrorresistente sobre la gastrorresistencia de la aspirina contenida en el núcleo de un comprimido de acuerdo con la invención y sobre el perfil de disolución de dicho comprimido

a. Materiales y métodos:

30 1. Obtención de los comprimidos

Se prepararon comprimidos como se describe en el ejemplo 1. El contenido de talco de la capa gastrorresistente se varió en estos comprimidos.

35 Los ensayos se realizaron en los siguientes lotes:

- lote de comprimidos no recubiertos que tienen una capa gastrorresistente con un contenido de talco de un 25%,
- 40 - lote de comprimidos no recubiertos que tienen una capa gastrorresistente con un contenido de talco de un 50%,
- lote de comprimidos no recubiertos que tienen una capa gastrorresistente con un contenido de talco de un 100%,

45 Dándose los contenidos de talco respecto al peso seco del polímero gastrorresistente (Eudragit L 30 D-55).

Los comprimidos se prepararon como en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa de recubrimiento con película, que se omitió (ensayos realizados en comprimidos no recubiertos).

50 2. Compresión

El material de compresión es el descrito en el ejemplo 1c anterior.

55 Basándose en los parámetros de compresión usados para producciones habituales, se estudiaron 3 series de fuerzas de compresión:

- fuerzas de alto nivel de la estación 1 y 2 = R1,
- fuerzas de bajo nivel de la estación 1 y 2 = R2,
- 60 - fuerzas de nivel convencional de la estación 1 y 2 = R3.

Tabla 1: Las diversas fuerzas de la estación 1 y 2 ensayadas para la doble compresión

	Estación 1	Estación 2
Nivel alto (kN) = R1	Aproximadamente 2	Aproximadamente 25
Nivel bajo (kN) = R2	Aproximadamente 0,8	Aproximadamente 18
Nivel convencional (kN) = R3	Aproximadamente 1,2	Aproximadamente 22

La estación 1 aplica la fuerza de compresión intermedia y la estación 2 aplica la fuerza de compresión final.

Las tablas 2-4 a partir de ahora en este documento agrupan juntos los parámetros aplicados y los resultados de los ensayos obtenidos durante la compresión de los comprimidos.

3. Ensayo de los comprimidos

- Grosor, diámetro: el diámetro y el grosor de los comprimidos se ensayan usando un comparador graduado en décimas de milímetro.
- Uniformidad del peso: el ensayo para la uniformidad del peso se realiza de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.5, usando una balanza, con una sensibilidad de 0,1 mg, acoplada a una impresora. Se muestrean veinte comprimidos y se pesan individualmente. Se determina el peso promedio, así como el coeficiente de variación. Para comprimidos que tienen un peso promedio mayor de 250 mg, el ensayo se valida si un máximo de dos resultados, difieren en +/-5% del valor promedio y ninguno difiere en +/-10%.

4. Fuerza de trituración

El ensayo de fuerza de trituración se realiza de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.8, usando un durómetro. Se muestrean diez comprimidos y se colocan uno después de otro entre las dos mordazas del durómetro. Se anota el valor de la fuerza ejercida sobre el comprimido, obtenida durante la trituración del comprimido. El ensayo se valida si los valores individuales son mayores de 4 kp.

5. Medición de friabilidad

El ensayo de medición de friabilidad se realiza de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.7, sobre 6,5 g de comprimidos, es decir, aproximadamente 13 comprimidos, durante 4 min a 25 R/min. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso y se verifica la ausencia o presencia de un comprimido escindido. El ensayo se valida si el porcentaje de pérdida de peso es menor de o igual a un 1% y no se escinde ningún comprimido.

6. Ensayo de disgregación en medio con pH = 1,2

El ensayo de disgregación en medio con pH 1,2 se realiza de acuerdo con la farmacopea europea 2.9.1, sobre 12 comprimidos observando el tiempo de disgregación para la capa de clopidogrel externa, y después tras 120 minutos de ensayo, se observa el aspecto de los núcleos. El ensayo se valida si la capa externa se disgrega en menos de 15 min y si no se disgrega ningún núcleo y/o se hinchan no más de dos núcleos

7. Resultados preliminares

Tabla 3: Ensayo a un 25% de talco

Parámetros característicos	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Tasa de fabricación (comp./h)	50 000		50 000		50 000	
Velocidad de rotación del pie (r.p.m.)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	2,0	24,9	0,8	18,0	1,2	21,9
Altura de relleno (mm)	2,53	6,05	2,52	6,82	2,52	6,53
Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,88	5,72	2,88
Peso (mg)	352,15	512,0	352,8	512,2	352,8	513,6
Centrado	dúctil		dúctil		dúctil	
Dureza promedio (kp)	8,8		6,4		7,2	
Dureza mín.-máx. (kp)	7,7 - 9,2		5,2 - 8,5		5,5 - 9,2	
Grosor (mín.-máx.)	5,74 - 5,81		5,87 - 5,91		5,76 - 5,83	
Friabilidad (%) T4	0%		0%		0%	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	4 min		4 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH=1,2	Después de 120 min 12 comprimidos disgregados no dúctiles		Después de 120 min 12 comprimidos disgregados no dúctiles		Después de 120 min 10 comprimidos disgregados no dúctiles	

Tabla 4: Ensayo a un 50% de talco

Parámetros característicos	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Tasa de fabricación (comp./h)	50 000		50 000		50 000	
Velocidad de rotación del pie (r.p.m.)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	1,9	25,4	0,8	18,5	1,2	21,7
Altura de relleno (mm)	2,56	6,04	2,56	6,77	2,56	6,51
Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,89	5,72	2,89
Peso (mg)	349,9	512,5	350,2	516,9	349,85	515,75
Centrado	dúctil		dúctil		dúctil	
Dureza promedio (kp)	8,5		6,7		7,4	
Dureza mín.-máx. (kp)	6,6 - 10,4		5,3 - 9,4		5,2 - 9,2	
Grosor (mín.-máx.)	5,72 - 5,78		5,82 - 5,86		5,79 - 5,80	
Friabilidad (%) T4	0%		0%		0%	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	8 min		6 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH=1,2	Después de 120 min 2 comprimidos hinchados, pero no disgregados, por lo tanto, dúctiles		Dúctiles, interrupción después de 120 min		Dúctiles, interrupción después de 120 min	

Tabla 5: Ensayo a un 100% de talco

Parámetros característicos	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Tasa de fabricación (comp./h)	50 000		50 000		50 000	
Velocidad de rotación del pie (r.p.m.)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	2,0	24,4	0,9	18,0	1,2	22,0
Altura de relleno (mm)	2,49	6,04	2,52	6,90	2,51	6,54
Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,88	5,72	2,88
Peso (mg)	351,0	512,7	350,8	516,1	350,5	515,7
Centrado	dúctil		dúctil		dúctil	
Dureza promedio (kp)	8,7		7,1		6,1	
Dureza mín.-máx. (kp)	7,6 - 10,8		5,0 - 9,0		4,6-8,1	
Grosor (mín.-máx.)	5,73-5,74		5,77 - 5,86		5,7-5,8	
Friabilidad (%) T4	0%		0%		0%	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	5 min		5 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH=1,2	Dúctiles, interrupción después de 120 min		Dúctiles, interrupción después de 120 min		Dúctiles, interrupción después de 120 min	

- 5 En términos de características físicas (peso, dureza, grosor, friabilidad, tiempo de disgregación de la capa externa), el porcentaje de talco de la capa gastrorresistente tiene solamente un efecto leve. Por otro lado, este porcentaje de talco tiene una influencia notable sobre la gastrorresistencia del núcleo de aspirina. En particular, se confirma que un núcleo de aspirina cuya capa gastrorresistente contiene un 25% de talco no resiste la fase de doble compresión y produce núcleos de aspirina que no son gastrorresistentes.

10 8. Establecimiento de los perfiles de disolución

El establecimiento del perfil de disolución se realiza de acuerdo con la farmacopea japonesa 6.10, sobre seis comprimidos. El ensayo del clopidogrel y de la aspirina se realizan por cromatografía en fase líquida, de acuerdo con la farmacopea japonesa 2.01.

15 Los comprimidos se sumergen en un primer medio de disolución ácido a un pH de aproximadamente o igual a 1,2. Las muestras se recogen a los 15 y 30 minutos y se ensaya el clopidogrel. Después de dos horas en este primer medio de disolución, se ensaya la aspirina. Debe encontrarse como mucho un 10% de la dosis total de aspirina en el medio. A continuación, los comprimidos se sumergen individualmente en un segundo medio de disolución a un pH

20

de aproximadamente o igual a 6,8. Las muestras se recogen a los 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos, y se ensaya la aspirina.

- 5 Los perfiles de disolución promedio se indican en la figura 8 para comprimidos no recubiertos que comprenden un 25%, 50% o 100% en peso de talco en la capa gastrorresistente. La figura 8a muestra los perfiles de disolución de la capa externa del polvo de clopidogrel en el primer medio de disolución, la figura 8b muestra los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el primer medio de disolución y la figura 8c muestra los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el segundo medio de disolución.
- 10 Se aprecia en estas figuras que una capa gastrorresistente que contiene un 25% de talco no hace posible obtener un comprimido cuyo núcleo de aspirina sea gastrorresistente.

Ejemplo 3: Estabilidad

- 15 Se comparan las condiciones para el almacenamiento de un comprimido de acuerdo con la invención y un comprimido de acuerdo con la solicitud WO 00/66130, envasado en un envase blíster de aluminio precintado con una lámina de aluminio, en la siguiente tabla:

Comprimido de acuerdo con el documento WO 00/66130	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de almacenamiento de 24 meses, "almacenamiento a una temperatura por debajo de 25°C" • Tiempo de almacenamiento de 18 meses, "almacenamiento a una temperatura por debajo de 30°C"
Comprimido de acuerdo con la invención	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de almacenamiento de 36 meses. Sin condiciones particulares de almacenamiento.

- 20 Estas condiciones de almacenamiento ilustran claramente la mejor estabilidad del comprimido de acuerdo con la invención. Estas condiciones de almacenamiento, por lo tanto, son menos restrictivas que las del comprimido de acuerdo con el documento WO 00/66130 y demuestran ser particularmente ventajosas para países que pueden tener temperaturas por encima de 25 o 30°C.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido farmacéutico que comprende un núcleo y una capa externa, comprendiendo el núcleo ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y comprendiendo la capa externa clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando separado el núcleo de la capa externa por un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes, comprendiendo la capa gastrorresistente al menos un polímero gastrorresistente y al menos un 40% en peso de talco, respecto al peso del polímero gastrorresistente.
2. Comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo comprimido tiene un volumen de menos de 500 mm³.
3. Comprimido de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, de modo que el comprimido es capaz de liberar *in vitro*:
- al menos un 70% en peso de clopidogrel o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH de aproximadamente o igual a 1,2 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", durante el transcurso de 30 min liberando al mismo tiempo como mucho un 10% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante el transcurso de 120 min, después
 - al menos un 65% en peso de ácido acetilsalicílico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH de aproximadamente o igual a 6,8 con un aparato de disolución de tipo 1 de acuerdo con la farmacopea japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", durante el transcurso de 90 min.
4. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que la composición de las capas aislantes es idéntica y comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa y/o poli(alcohol vinílico).
5. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar de clopidogrel/ácido acetilsalicílico entre 0,35 y 0,45.
6. Proceso para fabricar un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:
- (i) preparar un núcleo que comprende ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - (ii) recubrir el núcleo, para obtener un núcleo recubierto, con un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes,
 - (iii) recubrimiento por compresión del núcleo recubierto obtenido en la etapa (ii) con el polvo que comprende el clopidogrel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para obtener un comprimido.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en que la etapa (ii) se realiza mediante tres etapas sucesivas de recubrimiento.
8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en que el núcleo que alberga una primera capa aislante se recubre con una cantidad de capa gastrorresistente que representa al menos un 20% en peso respecto al peso total del núcleo.
9. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en que la relación del peso de la capa externa al peso del núcleo está incluida en un intervalo de 2,5 a 3,2.
10. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en que la etapa (iii) es una doble compresión realizada en dos subetapas:
- una compresión intermedia del núcleo recubierto con una primera parte del polvo de clopidogrel para obtener un precomprimido, después
 - una compresión final del precomprimido con la otra parte del polvo de clopidogrel.
11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión intermedia es menor que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión final.
12. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 6 a 11, que también comprende una etapa de recubrimiento con película.
13. Comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de una afección patológica inducida por la agregación plaquetaria, incluyendo angina estable o inestable, trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, por ejemplo, trastornos tromboembólicos asociados con aterosclerosis y

- 5 con diabetes, tales como angina inestable, apoplejía, reestenosis posterior a angioplastia, endarterectomía o la inserción de prótesis endovasculares metálicas, o trastornos tromboembólicos asociados con la retrombosis posterior a trombólisis, con infarto, con demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis, con fibrilación auricular o también durante el uso de prótesis vasculares, de derivaciones aortocoronarias o también durante radioterapia para reducir los efectos secundarios de la misma.

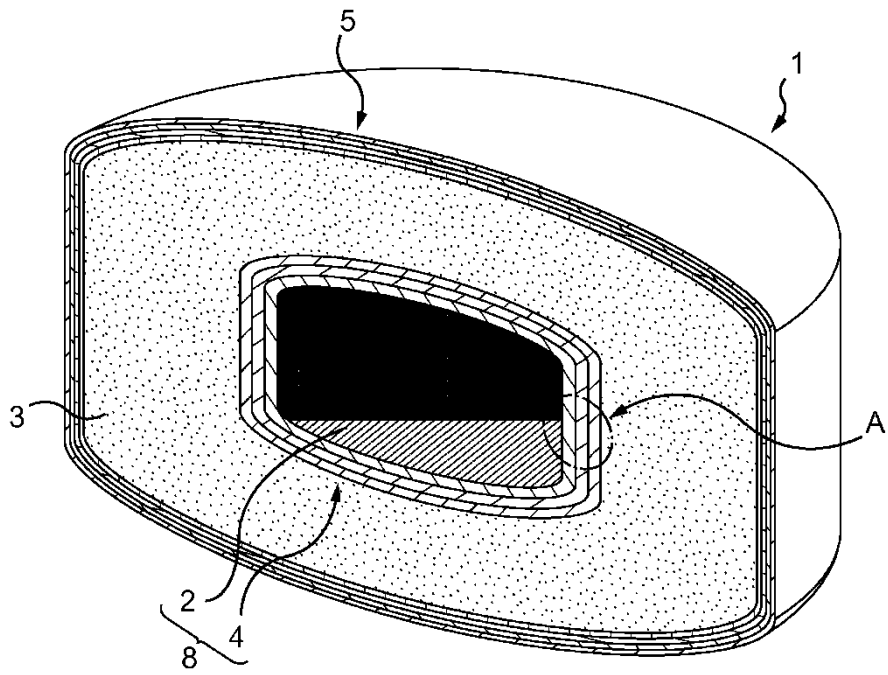


Fig. 1

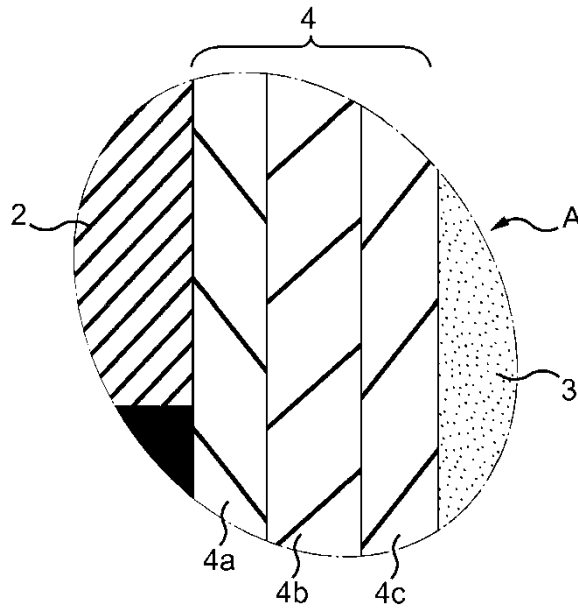


Fig. 2

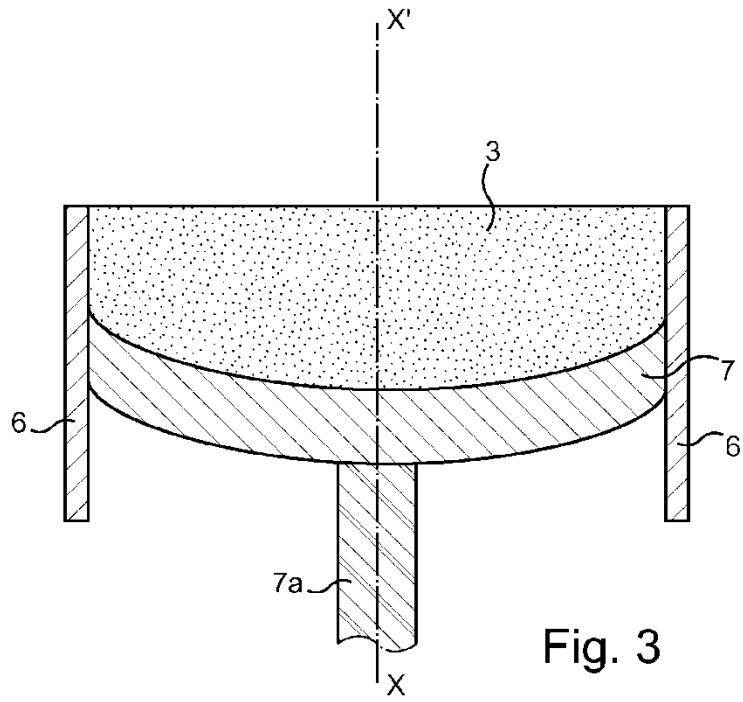


Fig. 3

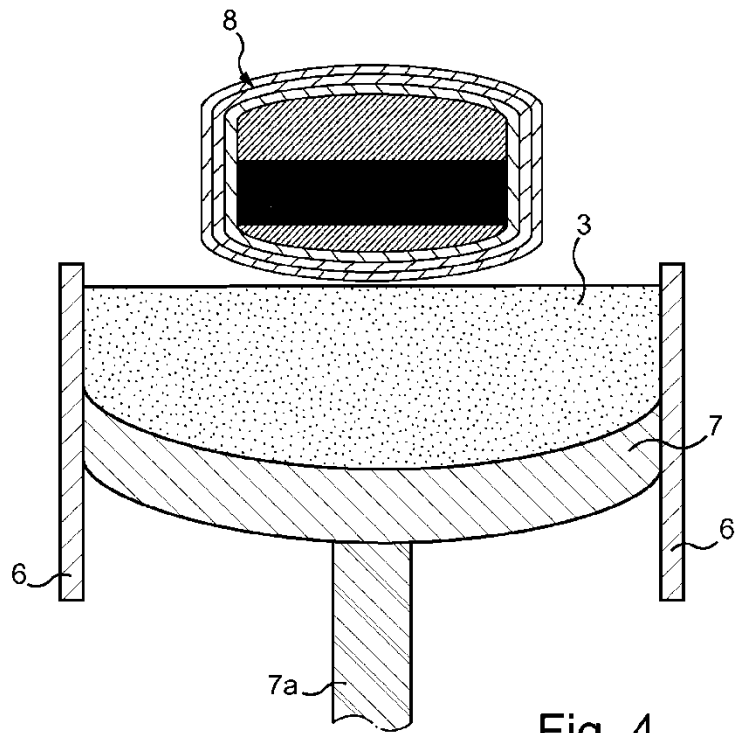


Fig. 4

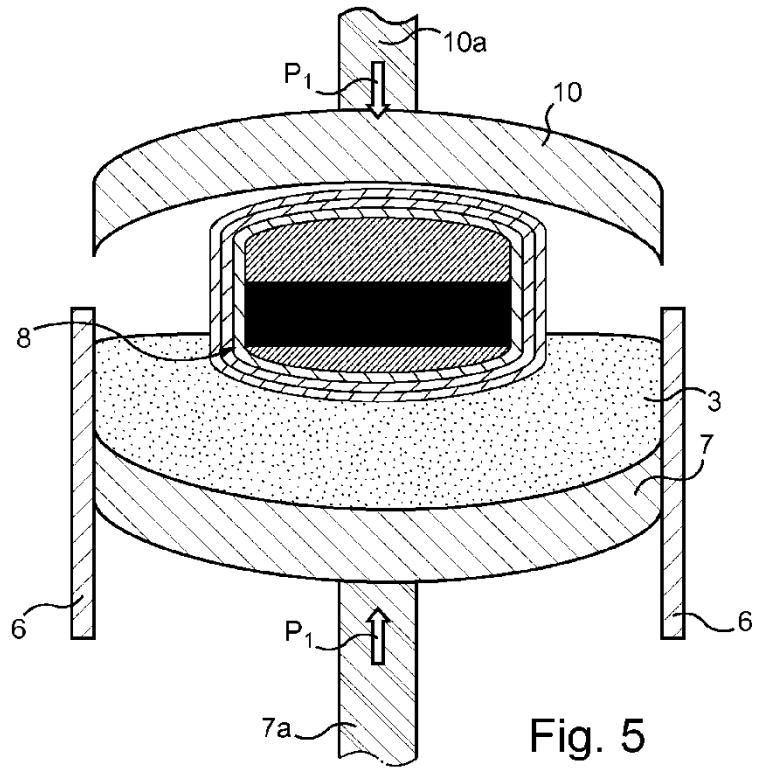


Fig. 5

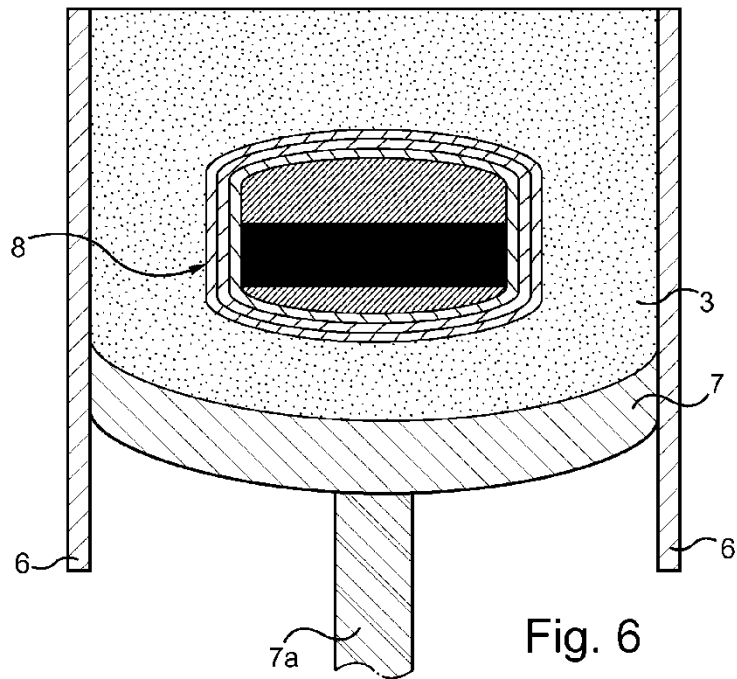


Fig. 6

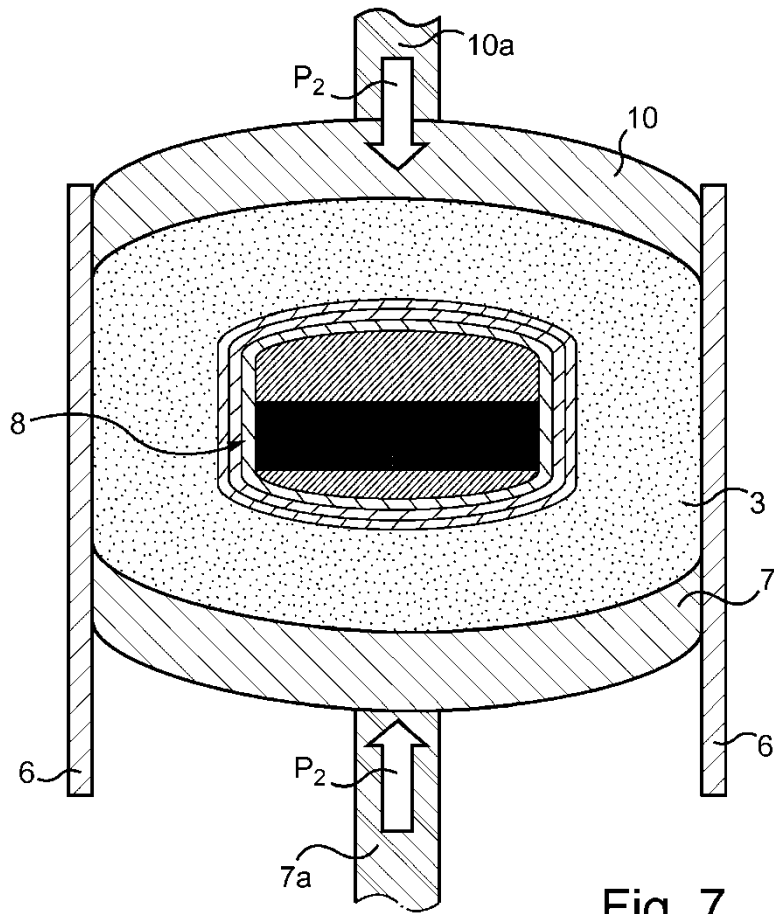


Fig. 7

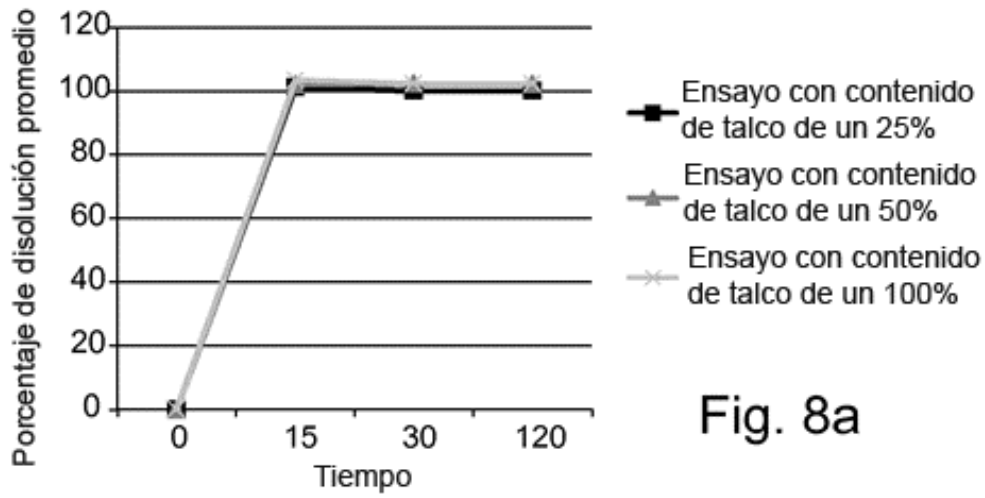


Fig. 8a

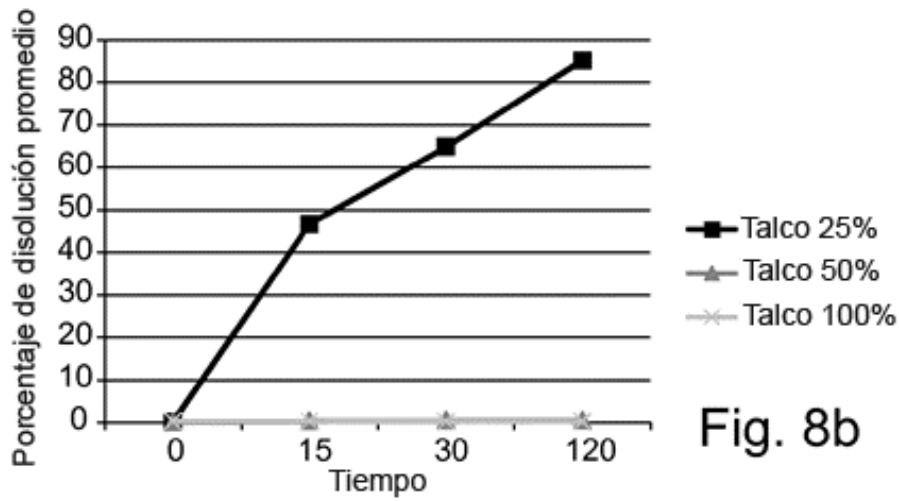


Fig. 8b

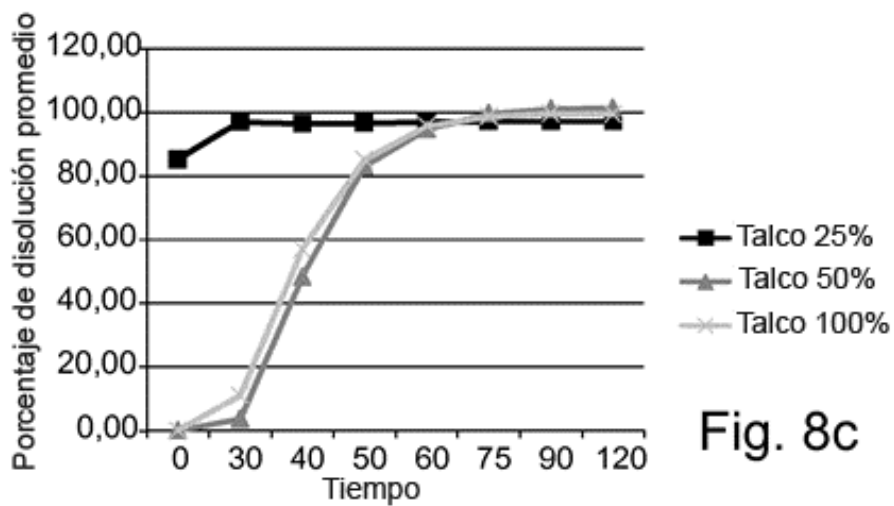


Fig. 8c