

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 444**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2007 PCT/US2007/065967**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07115305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2007 E 07760105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2007362**

54 Título: **Formas de dosificación oral que incluyen un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido**

30 Prioridad:

04.04.2006 US 789543 P
09.06.2006 US 812326 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2019

73 Titular/es:

KG ACQUISITION LLC (100.0%)
500 Fifth Avenue, 44th Floor
New York, NY 10110, US

72 Inventor/es:

GOLDSMITH, MARK, A. y
VADAS, ELIZABETH

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 699 444 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

Formas de dosificación oral que incluyen un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido

- 5 **[0001]** La presente solicitud reivindica prioridad sobre las solicitudes de patente provisional de los Estados Unidos n.º serie 60/812.326 presentada el 9 de junio de 2006 y 60/789.543 presentada el 4 de abril de 2006.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** La presente divulgación se refiere a la coadministración de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, y a formas de dosificación oral que contienen una combinación de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, para prevenir o reducir los trastornos gastrointestinales asociados con agentes antiplaquetarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 **[0003]** Los trastornos trombóticos se caracterizan por la formación de un trombo que obstruye el flujo sanguíneo vascular localmente o se desprende y forma un émbolo para ocluir el flujo sanguíneo posterior. Los trastornos trombóticos constituyen una causa importante de muerte en el mundo industrializado. Se ha demostrado que los fármacos antiplaquetarios, que reducen la agregación de plaquetas e inhiben la formación de trombos, son
20 beneficiosos en el tratamiento y prevención de trastornos trombóticos.

- [0004]** En la actualidad existen numerosos fármacos antiplaquetarios que están ampliamente disponibles, aunque la mayoría de los fármacos antiplaquetarios tienen efectos secundarios asociados. Por ejemplo, la administración de agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel, se han asociado con trastornos
25 gastrointestinales tales como úlceras y hemorragia gastrointestinal. Además, la administración de agentes antiplaquetarios, tales como clopidogrel, puede volver a algunos pacientes más susceptibles a los efectos ulcerógenos de estímulos ulcerógenos. Apparently un factor importante que contribuye al desarrollo de estos trastornos gastrointestinales es la presencia de ácido en el estómago y la parte superior del intestino delgado. Aunque los mecanismos asociados con úlceras y hemorragia gastrointestinal no se conocen completamente, existen
30 muchas causas de úlceras, que incluyen estrés, irritación por alcohol, infección por *Helicobacter pylori*, y los efectos secundarios de fármacos antiinflamatorios no esteroideos como, por ejemplo, la aspirina. Los pacientes que necesitan terapia con fármacos antiplaquetarios de larga duración a menudo pueden interrumpir o no recibir dicha terapia debido a trastornos gastrointestinales, y como consecuencia, los pacientes se ven privados de la terapia beneficiosa con fármacos antiplaquetarios. Existe la necesidad de formulaciones combinadas farmacéuticas orales
35 para reducir o eliminar los trastornos gastrointestinales asociados con el uso de fármacos antiplaquetarios.

RESUMEN DE LA INVENCION

- [0005]** La presente descripción se refiere a formas de dosificación oral que comprenden en combinación un
40 agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, como agentes activos, denominados "activos". En algunos aspectos, la dosificación oral comprende un antagonista de difosfato de adenosina en combinación con un inhibidor ácido. La forma de dosificación oral puede comprender una diversidad de inhibidores ácidos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de H₂ y agentes de alcalinización. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral y/o activa está al menos parcialmente provista de recubrimiento entérico.

- 45 **[0006]** En algunos aspectos, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con un inhibidor ácido. En un aspecto más específico, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con un inhibidor de la bomba de protones. En otro aspecto específico más, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con un inhibidor de la bomba de protones que
50 es un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. En otro aspecto específico más, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con omeprazol. Según la presente invención, la forma de dosificación oral está en una unidad individual. En otro aspecto específico de la presente descripción, la forma de dosificación oral está en dos unidades.

- 55 **[0007]** En algunos aspectos, la forma de dosificación oral comprende aspirina en combinación con clopidogrel o prasugrel, en combinación con un inhibidor ácido. En un aspecto más específico, la forma de dosificación oral comprende aspirina, clopidogrel o prasugrel y un inhibidor de la bomba de protones. En otro aspecto específico más, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel, en combinación con aspirina y un inhibidor de la bomba de protones que es un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y

pantoprazol. En otro aspecto específico más, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel, en combinación con aspirina y omeprazol. La dosis de aspirina en dicha forma de dosificación oral puede seleccionarse por su eficacia en las plaquetas.

- 5 **[0008]** La forma de dosificación oral puede formularse en forma de cápsulas, que incluyen cápsulas de cubierta dura y cápsulas de cubierta blanda; comprimidos, que incluyen comprimidos de desintegración gástrica, administrables por vía oral, efervescentes y de liberación modificada; gránulos; soluciones; suspensiones; polvos; geles; películas administrables oralmente; y otras formulaciones conocidas en la técnica. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral incluye un recubrimiento entérico. De acuerdo con la invención, un recubrimiento entérico rodea al inhibidor ácido (por ejemplo, en un recubrimiento sobre gránulos) para aislarlo del agente antiplaquetario en la forma de dosificación oral. En otros aspectos de la descripción, el recubrimiento entérico rodea al agente antiplaquetario en la forma de dosificación oral. En otros aspectos más, el recubrimiento entérico rodea tanto al inhibidor ácido como al agente antiplaquetario en la forma de dosificación oral. De acuerdo con la invención, el recubrimiento entérico rodea esencialmente a todo el inhibidor ácido. En otros aspectos de la descripción, el recubrimiento entérico rodea esencialmente a todo el agente antiplaquetario. En otros aspectos más de la descripción, el recubrimiento entérico rodea esencialmente a todo el ácido y a todo el agente antiplaquetario en la forma de dosificación oral. En otros aspectos, la forma de dosificación oral no incluye un recubrimiento entérico. En otros aspectos, la forma de dosificación oral está sustancialmente libre de un recubrimiento entérico.
- 20 **[0009]** La invención se refiere también a procedimientos de protección del tracto gastrointestinal de los efectos secundarios asociados con la terapia antiplaquetaria que usan las formas de dosificación oral de la invención descritas en la presente memoria. La invención se refiere también a procedimientos de protección del tracto gastrointestinal de los efectos secundarios asociados con la terapia antiplaquetaria mediante coadministración de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. Estas y otras características de las presentes enseñanzas se exponen en la presente memoria. En consecuencia, la presente invención proporciona el uso de un antagonista de difosfato de adenosina (ADP) o un antagonista de P_2Y_{12} y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente con un trastorno gastrointestinal (GI) asociado con un antagonista de ADP o P_2Y_{12} en un paciente, donde dicho paciente no tiene síntomas de hemorragia GI o úlcera GI, en el que la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista difosfato de adenosina (ADP) o antagonista de P_2Y_{12} para inhibir la agregación de plaquetas, en el que dicho antagonista de ADP o de P_2Y_{12} es clopidogrel o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP para prevenir un trastorno GI asociado con dicho antagonista de ADP o P_2Y_{12} , en el que dicho IBP es omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el IBP está recubierto entéricamente; y en el que la forma de dosificación oral de unidad individual no incluye un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La invención también proporciona una forma de dosificación unitaria oral individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina (ADP) o antagonista de P_2Y_{12} y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), en el que el antagonista de ADP o de P_2Y_{12} es clopidogrel o una sal, éster, solvato, polimorfo, hidrato, enantiómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y el IBP es omeprazol o una sal, éster, solvato, polimorfo, hidrato, enantiómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en el que el IBP está recubierto entéricamente y en el que la forma de dosificación está libre de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 45 **[0010]** Tal como se usa en la presente memoria, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un único agente activo así como dos o más agentes activos diferentes en combinación. Debe entenderse que la presente enseñanza no se limita a las formas de dosificación, vehículos o similares, descritas en la presente memoria y como tales pueden variar.

Definiciones

- 55 **[0011]** Tal como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados:
- [0012]** La expresión "inhibidor ácido" significa un agente capaz de inhibir o reducir la secreción de ácido gástrico e incluye la disminución o neutralización de ácido gástrico. El término "inhibidor ácido" incluye, pero no se limita a, inhibidores de la bomba de protones, que incluyen inhibidores de la bomba de protones reversibles e inhibidores de la bomba de protones irreversibles, bloqueantes H_2 y agentes de alcalinización.

[0013] La expresión "agente de alcalinización", significa un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye antiácidos, que elevarán el pH en el estómago de un sujeto después de ser administrados oralmente al sujeto.

5

[0014] Los términos "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o un agente farmacológicamente activo se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. En las formas de dosificación oral de la presente descripción, una "cantidad eficaz" de un producto activo de la combinación es la cantidad de ese producto activo que es eficaz para proporcionar el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro producto activo de la combinación. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos en particular y la cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la materia usando experimentación rutinaria. Para agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel) o aspirina, una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad suficiente para reducir episodios aterotrombóticos en un paciente (por ejemplo, en una magnitud similar a la reducción causada por clopidogrel). Para un inhibidor de la bomba de protones (IBP), una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad considerada terapéuticamente útil para IBP conocidos, por ejemplo omeprazol, normalmente una cantidad suficiente para reducir la producción de ácido gástrico en un promedio de al menos el 20 %, en el efecto máximo del IBP, en una población de pacientes.

[0015] La expresión "agente antiplaquetario" se refiere a cualquier compuesto, distinto de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, que inhibe la activación, la agregación y/o la adhesión de plaquetas, y pretende incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos por ejemplo, ésteres y formas de solvato, que incluyen hidratos, de compuestos que tienen la actividad, los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros o enantiómeros individuales con todas dichas formas isoméricas y mezclas de los mismos que se incluyen, pretende incluirse cualquier polimorfo cristalino, cocrystal y forma amorfa.

[0016] La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa fracciones o compuestos que son, dentro del ámbito del criterio médico, adecuados para su uso en seres humanos sin causar efectos biológicos indeseables tales como toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, por ejemplo.

[0017] La expresión "forma de dosificación oral" significa cualquier composición farmacéutica administrada a un sujeto a través de la cavidad oral, en la que uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos se administran concurrentemente en combinación, opcionalmente con uno o más fármacos adicionales. Las formas de dosificación oral de ejemplo incluyen comprimidos, cápsulas, películas, polvos, sobres, gránulos, soluciones, sólidos, suspensiones o más de una unidad distinta (por ejemplo, gránulos, comprimidos y/o cápsulas que contienen diferentes productos activos) envasadas conjuntamente para coadministración, y otras formulaciones conocidas en la técnica. Una forma de dosificación oral puede tener una, dos, tres, cuatro, cinco o seis unidades. Cuando la forma de dosificación oral tiene múltiples unidades, todas las unidades están contenidas en un único envase (por ejemplo, un frasco u otra forma de envasado tal como un envase en blíster). Cuando la forma de dosificación oral es una unidad individual, puede estar o no en un envase individual. En un caso descrito, la forma de dosificación oral tiene una, dos o tres unidades. La forma de dosificación oral de la invención es una unidad.

[0018] La expresión "unidad", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al número de objetos discretos que se ingerirán que comprende la forma de dosificación oral. Según la invención, la forma de dosificación oral incluye un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido contenidos en una cápsula. Esta es una unidad individual, ya incluya o no el interior de la cápsula múltiples gránulos discretos de ingrediente activo. Por ejemplo, en algunos aspectos, la forma de dosificación oral incluye un agente antiplaquetario, un inhibidor ácido y, opcionalmente, aspirina contenidos en una cápsula. Esta es también una unidad individual. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral incluye un agente antiplaquetario y aspirina en una cápsula, y un inhibidor ácido en una segunda cápsula. Esta es también una forma de dosificación oral de dos unidades, tal como dos cápsulas o comprimidos, y así dichas unidades están contenidas en un único envase. Así el término 'unidad' se refiere al objeto que ingiere el paciente, no a los componentes interiores del objeto.

[0019] Las expresiones "ingrediente activo", "agente terapéutico", "producto activo" o "agente activo" significan una entidad química que puede ser eficaz en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o condición objeto.

[0020] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente de un agente

terapéutico tal como un agente antiplaquetario o un inhibidor ácido que es eficaz en el tratamiento del trastorno, enfermedad o condición objeto.

[0021] El término "sustratos" significa materiales en partículas farmacéuticamente aceptables tales como perlas, partículas, gránulos, granzas y similares, en una forma de dosificación oral.

[0022] El término "sustancialmente libre", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición que no contiene nada de la sustancia o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia para cualquier fin conocido al que se destina la composición.

[0023] El término "esencialmente todo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una composición en la que un miembro seleccionado entre al menos el 90 %, al menos el 93 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % y al menos el 99 % de los miembros de la composición tiene el rasgo que se describe. Por ejemplo, si "esencialmente todo" el inhibidor ácido en una composición está recubierto entéricamente, entonces al menos el 90 %, o al menos el 93 %, o al menos el 95 %, o al menos el 98 %, o al menos el 99 % de las moléculas del inhibidor ácido de la composición están contenidas dentro de un recubrimiento entérico.

[0024] El término "trastorno gastrointestinal", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellas condiciones que afectan al sistema gastrointestinal de un sujeto/paciente. Los ejemplos de un trastorno gastrointestinal incluyen, sin limitación, la presencia y/o secreción de un exceso de ácido, hemorragia gástrica, lesiones preulcerosas y úlceras, tales como úlceras pépticas que incluyen úlceras gástricas y úlceras duodenales, úlceras pépticas sangrantes, úlceras por estrés, úlceras estomales, úlceras refractarias, úlceras esofágicas, úlceras inducidas por bacterias, tales como *H. pylori*, úlceras inducidas por hongos, úlceras inducidas por virus, y similares.

25 **I. Formas de dosificación oral**

[0025] La presente descripción proporciona formas de dosificación oral y usos de las mismas para inhibir la agregación de plaquetas, tratar la enfermedad que se produce por estados protrombóticos y trombóticos en los que se activa la cascada de coagulación, reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y reducir los trastornos gastrointestinales asociados con agentes antiplaquetarios.

[0026] Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse en cualquier forma adecuada para administración oral. Las formas de dosificación comprenden un agente antiplaquetario en combinación con un inhibidor ácido. Según la invención, la forma de dosificación oral comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer ingrediente activo, en el que dicho primer ingrediente activo es un agente antiplaquetario y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo ingrediente activo, en el que dicho segundo ingrediente activo es un inhibidor ácido. La forma de dosificación oral de la invención no incluye aspirina. En otro aspecto, la forma de dosificación oral está sustancialmente libre de aspirina. La forma de dosificación oral de la invención no incluye un AINE que no es aspirina. En otro aspecto, la forma de dosificación oral está sustancialmente libre de un AINE que no es aspirina. En un aspecto ilustrativo adicional, la forma de dosificación oral no comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un tercer ingrediente activo. La forma de dosificación oral de la invención es una unidad individual. En un aspecto ilustrativo adicional, la forma de dosificación oral está en dos unidades, en la que una primera unidad comprende dicho agente antiplaquetario y una segunda unidad comprende dicho inhibidor ácido.

45 **I. a) Agentes antiplaquetarios**

[0027] Cualquier compuesto que tiene una actividad de tipo inhibidor de agregación de plaquetas puede usarse en las presentes formas de dosificación oral. Los ejemplos no limitativos de agentes antiplaquetarios que pueden usarse en formas de dosificación oral incluyen antagonistas de difosfato de adenosina (ADP) o P_2Y_{12} , inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de recaptación de la adenosina, antagonistas de la vitamina K, heparina, análogos de heparina, inhibidores de trombina directos, inhibidores de glucoproteína IIB/IIIA, enzimas de anticoagulación, así como sales, isómeros, enantiómeros, formas de cristales polimórficos que incluyen la forma amorfa, solvatos, hidratos, cocristales, complejos, metabolitos activos, derivados y modificaciones activos, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y similares. Con la excepción de la sección de Ejemplos, la referencia en la presente memoria a un agente antiplaquetario o a un compuesto específico de fármaco antiplaquetario, por ejemplo clopidogrel, comprende el agente o fármaco en sí y formas activas del agente o fármaco tal como se expone en la frase anterior. Tal como se usa en la presente memoria, el término "agente antiplaquetario" excluye la aspirina y los AINE distintos de aspirina.

[0028] Los antagonistas de ADP o antagonistas de P_2Y_{12} bloquean el receptor de ADP en las membranas celulares de las plaquetas. Este receptor de P_2Y_{12} es importante en la agregación de plaquetas, la reticulación de plaquetas por fibrina. El bloqueo de este receptor inhibe la agregación de plaquetas bloqueando la activación de la vía de las glucoproteínas IIb/IIIa. De acuerdo con la invención, el agente antiplaquetario es un antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} , específicamente, el agente antiplaquetario es una tienopiridina. Así, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} de la invención es una tienopiridina.

[0029] En otro aspecto, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es un miembro seleccionado entre sulfinpirazona, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, R-99224 (un metabolito activo de prasugrel, suministrado por Sankyo), R-1381727, R-125690 (Lilly), C-1330-7, C-50547 (Millennium Pharmaceuticals), INS-48821, INS-48824, INS-446056, INS-46060, INS-49162, INS-49266, INS-50589 (Inspire Pharmaceuticals) y Sch-572423 (Schering Plough). En otro aspecto, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es clorhidrato de ticlopidina (TICLID®). En otro caso, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es un miembro seleccionado entre sulfinpirazona, ticlopidina, AZD6140, clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos. Según la presente invención, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es clopidogrel. En otra realización de ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En otra realización de ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel es de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 80 mg. En otra realización de ejemplo, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es un miembro seleccionado entre bisulfato de clopidogrel (PLAVIX®), hidrogenosulfato de clopidogrel, bromhidrato de clopidogrel o mesilato de clopidogrel. En otro aspecto, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} se selecciona entre cangrelor tetrasódico (AR-09931 MX), ARL67085, AR-C66096 AR-C 126532, y AZD-6140 (AstraZeneca). En otro aspecto, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es prasugrel. La cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En otra realización de ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel es de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 11 mg. En otro aspecto, el antagonista de ADP o antagonista de P_2Y_{12} es un miembro seleccionado entre clopidogrel, ticlopidina, sulfinpirazona, AZD6140, prasugrel y mezclas de los mismos.

[0030] Un inhibidor de PDE es un fármaco que bloquea uno o más de los cinco subtipos de la enzima fosfodiesterasa (PDE), que previene la inactivación de los segundos mensajeros intracelulares, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), por el o los subtipos de PDE respectivos. En una realización de ejemplo, el agente antiplaquetario es un inhibidor de PDE. Los agentes antiplaquetarios incluyen inhibidores de PDE de AMPc selectivos. En otro aspecto, el inhibidor de PDE es cilostazol (Pletal®).

[0031] Los inhibidores de recaptación de la adenosina impiden la recaptación celular de adenosina en plaquetas, glóbulos rojos y células endoteliales, lo que conduce a un aumento de las concentraciones extracelulares de adenosina. Estos compuestos inhiben la agregación de plaquetas y provocan vasodilatación. En un aspecto, el agente antiplaquetario es un inhibidor de recaptación de la adenosina. En otro aspecto, el inhibidor de recaptación de la adenosina es dipiridamol (Persantine®).

[0032] Los inhibidores de la vitamina K se suministran a las personas para interrumpir la trombosis (coagulación de la sangre inapropiada en los vasos sanguíneos). Es útil en prevención primaria y secundaria de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en personas con predisposición. En un aspecto, el agente antiplaquetario es un inhibidor de la vitamina K. En otro aspecto, el inhibidor de la vitamina K es un miembro seleccionado entre acenocumarol, clorindiona, dicumarol (Dicoumarol), difenadiona, biscumacetato de etilo, fenprocumona, fenindiona, tiocloparol y warfarina.

[0033] La heparina es una sustancia biológica, hecha normalmente de intestino de cerdo. Funciona activando la antitrombina III, que bloquea la trombina de la sangre en coagulación. En una realización de ejemplo, el agente antiplaquetario es heparina o un profármaco de heparina. En un aspecto, el agente antiplaquetario es un análogo de heparina o un profármaco de un análogo de heparina. En otro aspecto, el análogo de heparina es un miembro seleccionado entre Antitrombina III, Bemiparina, Dalteparina, Danaparoides, Enoxaparina, Fondaparinux (subcutáneo), Nadroparina, Parnaparina, Reviparina, Sulodexida y Tinzaparina.

[0034] Los inhibidores de trombina directos (DTI) forman una clase de medicación que actúan como anticoagulantes (retrasan la coagulación de la sangre) inhibiendo directamente la enzima trombina. En un aspecto, el agente antiplaquetario es un DTI. En otro aspecto, el DTI es univalente. En otro aspecto, el DTI es bivalente. En un aspecto, el DTI es un miembro seleccionado entre hirudina, bivalirudina (TV), lepirudina, desirudina, argatroban (IV), dabigatrán, etexilato de dabigatrán (formulación oral), melagatrán, ximelagatrán (formulación oral pero

complicaciones hepáticas) y profármacos de los mismos.

- [0035]** Los inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA actúan inhibiendo el receptor de GpIIb/IIIA en la superficie de las plaquetas, impidiendo así la agregación de plaquetas y la formación de trombos. En un aspecto, el agente antiplaquetario es un inhibidor de la glucoproteína IIB/IIIA. El inhibidor de la glucoproteína IIB/IIIA puede ser un miembro seleccionado entre abciximab, eptifibatida, tirofiban y profármacos de los mismos. Dado que estos fármacos se administran solo por vía intravenosa, un profármaco de un inhibidor de la glucoproteína IIB/IIIA es útil para administración oral.
- 10 **[0036]** Las enzimas de anticoagulación también pueden usarse en la presente descripción. En un aspecto, el agente antiplaquetario es una enzima anticoagulante que está en una forma adecuada para administración oral. En otro aspecto, la antienzima anticoagulante es un miembro seleccionado entre Alteplasa, Ancrod, Anistreplasa, Brinasa, Drotrecogina alfa, Fibrinolisisina, Proteína C, Reteplasa, Saruplase, Streptocinasa, Tenecteplasa, Urocinasa.
- 15 **[0037]** En un aspecto, el agente antiplaquetario es un miembro seleccionado entre aloxiprin, beraprost, carbasalato de calcio, cloricromeno, defibrotido, ditazol, epoprostenol, indobufeno, iloprost, picotamida, rivaroxabán (inhibidor de FXa oral) treprostinil, triflusal o profármacos de los mismos.

I. b) Inhibidores ácidos

- 20 **[0038]** Cualquier compuesto que tiene actividad de tipo inhibidor ácido puede usarse como un inhibidor ácido en las presentes formas de dosificación oral. Los ejemplos no limitativos de inhibidores ácidos que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la presente invención incluyen inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de H₂ y agentes de alcalinización.
- 25 **[0039]** En un aspecto, el inhibidor ácido tiene actividad de inhibidores de la bomba de protones, que incluye inhibidores de la bomba de protones reversibles e irreversibles. Los ejemplos no limitativos adecuados de inhibidores de la bomba de protones incluyen omeprazol (Prilosec®), esomeprazol (Nexium®), lansoprazol (Prevacid®), leminoprazol, rabeprazol (Aciphex®), pantoprazol (Protonix®), hidroxiomeprazol pariprazol, 30 dontoprazol, habeprazol, periprazol, ransoprazol, tenatoprazol (benatoprazol), ilaprazol, proomeprazol, IY-81149, AZD-8065, hidroxilansoprazol, que incluyen sales, isómeros, enantiómeros, derivados, profármacos, polimorfos cristalinos, modificaciones amorfas, solvatos e hidratos, cocrystalos, complejos y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Con la excepción de la sección de Ejemplos, la referencia en la presente memoria a un inhibidor ácido o a un compuesto de inhibidor ácido específico, por ejemplo omeprazol, comprende el agente o 35 fármaco en sí y formas activas del agente o fármaco como las expuestas en la frase anterior. En otro aspecto, el inhibidor de la bomba de protones es un miembro seleccionado entre omeprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y lansoprazol. En otro aspecto, el inhibidor de la bomba de protones es un miembro seleccionado entre omeprazol y esomeprazol. El inhibidor de la bomba de protones de la invención es omeprazol. En otro aspecto, el inhibidor de la bomba de protones es un miembro seleccionado entre omeprazol y esomeprazol, y la cantidad 40 terapéuticamente eficaz de dicho segundo ingrediente (que incluye omeprazol según la presente invención) es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg. Según la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg. La cantidad terapéuticamente eficaz de esomeprazol puede ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg.
- 45 **[0040]** Además de los compuestos descritos anteriormente, el inhibidor ácido puede incluir compuestos que se unen reversiblemente a la enzima responsable para secreción de ácido gástrico. W+/K+ ATPasa, los denominados "inhibidores de la bomba de protones reversibles". Los ejemplos no limitativos adecuados incluyen Sch-28080 (Schering Plough); Sch-32651 (Schering Plough), AZD-0865, ARH047108, CS-526, pumaprazol, revaprazán (véanse los documentos WO 1998018784; US 6.252.076; US 5.990.011 y US 5.750.531) soraprazán (véanse los documentos WO9605177 y WO9605199), H-335/25 (AstraZeneca) y SK&F-96067 (GlaxoSmithKline), y 50 los inhibidores de la bomba de protones reversibles descritos, por ejemplo, en los documentos patente de EE.UU. n.º 4.833.149, patente de EE.UU. n.º 5.041.442, patente de EE.UU. n.º 4.464.372, patente de EE.UU. n.º 6.132.768, que incluyen sales, isómeros, enantiómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, modificaciones amorfas, cocrystalos, derivados y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 55 **[0041]** Los ejemplos no limitativos adicionales adecuados de inhibidores ácidos incluyen SK&F-95601, SK&F-96067 y SK&F-97574 (GlaxoSmithKline). NC-I300 y NC-I300-B (Nippon Chemiphar); Hoe-731 (Saviprazol) (Sanofi-Aventis); IY-81149 (Ilaprazol); H-405/02 (AstraZeneca); CS-526 y R-I05266 (Novartis; Sankyo; Ube); TY-I1345 o nepaprazol sódico (Toa Eiyo); POR-841 (Altana Pharma) y TU-199 (TAP; Takeda), que incluyen sales, isómeros,

enantiómeros, polimorfos, modificaciones amorfas, cocristales, solvatos, hidratos y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos.

[0042] El inhibidor ácido puede comprender también cualquier compuesto que tenga actividad de bloqueante de H_2 o antagonista de H_2 . Los ejemplos no limitativos adecuados incluyen ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina, roxatidina así como sales, isómeros, polimorfos, modificaciones amorfas, cocristales, derivados, profármacos, enantiómeros, solvatos, hidratos y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0043] El inhibidor ácido de las formas de dosificación oral puede comprender también cualquier compuesto que tenga actividad alcalinizante. Los agentes de alcalinización de la presente descripción elevan el pH de soluciones acuosas ácidas e incluyen, por ejemplo, antiácidos así como otras bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos fuertes, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles y tampones.

[0044] Los ejemplos no limitativos adecuados de agentes de alcalinización son compuestos básicos, por ejemplo que tienen un pH en una solución acuosa mayor que aproximadamente pH 7, e incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas por ejemplo sales de aluminio tales como carbonato de aluminio (Basajel), silicato de aluminio y magnesio; sales de magnesio tales como carbonato de magnesio, trisilicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio; sales de calcio tales como carbonato de calcio; bicarbonatos tales como bicarbonato de calcio y bicarbonato de sodio; fosfatos tales como fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico (TSP), fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio medio; óxidos metálicos tales como óxido de magnesio; N-metilglucamina; arginina y sales de los mismos; hidrotalcita (Talcid); sales de bismuto tales como subsalicilato de bismuto (PeptoBismol); magaldrato; simeticona (Pepsil); aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS); y combinaciones de los mismos.

[0045] La referencia en la presente memoria a un inhibidor ácido, a diferentes clases de inhibidores ácidos, por ejemplo inhibidores de la bomba de proteínas, y a compuestos específicos dentro de dichas clases. Comprende los inhibidores, clases, y compuestos así como sales, isómeros, enantiómeros, formas de cristales polimórficos que incluyen la forma amorfa, solvatos, hidratos, cocristales, complejos, metabolitos activos, derivados activos y modificaciones, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y similares. La referencia en la presente memoria a un inhibidor ácido o a un inhibidor ácido específico, por ejemplo omeprazol, comprende el agente o fármaco en sí y las formas activas del agente o fármaco como las expuestas en la frase anterior.

1. c) Combinaciones específicas de agentes antiplaquetarios e inhibidores ácidos

[0046] La invención proporciona una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones irreversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones reversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H_2 . Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de alcalinización. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c1) Combinaciones específicas de inhibidores de difosfato de adenosina e inhibidores de la bomba de protones

[0047] En la presente memoria se describen formas de dosificación oral de unidades individuales que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente

eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones irreversible. La presente invención se refiere a la combinación de clopidogrel y omeprazol. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones reversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H₂. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de alcalinización. La forma de dosificación oral de unidad individual divulgada descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual divulgada descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual divulgada descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual divulgada descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c2) Combinaciones específicas de agentes antiplaquetarios con inhibidores de la bomba de protones específicos

[0048] La invención proporciona una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones. El inhibidor de la bomba de protones es omeprazol. En una realización de ejemplo, el omeprazol está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg. En otra realización de ejemplo, el omeprazol está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg. Se describe también el inhibidor de la bomba de protones esomeprazol. El esomeprazol puede usarse en una cantidad de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg, o una cantidad de aproximadamente 20 mg. Se describe también el inhibidor de la bomba de protones lansoprazol. El lansoprazol puede usarse en una cantidad de entre 15 mg y aproximadamente 60 mg, o una cantidad de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg. Se describe también el inhibidor de la bomba de protones rabeprazol. El rabeprazol puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 60 mg o una cantidad de aproximadamente 20 mg. Se describe también el inhibidor de la bomba de protones pantoprazol. El pantoprazol puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg, o en una cantidad de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c3) Combinaciones específicas de clopidogrel o prasugrel e inhibidores de la bomba de protones

[0049] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones ("IBP"), seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol, rabeprazol, pantoprazol, hidroxiomeprazol, pariprazol, dontoprazol, habeprazol, periprazol, ransoprazol y tenatoprazol (benatoprazol) y mezclas de los mismos. La invención se refiere a la combinación de clopidogrel y omeprazol. En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los IBP indicados anteriormente (que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de omeprazol de acuerdo con la presente invención). Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los IBP indicados anteriormente. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

[0050] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol y mezclas de los mismos. En la presente memoria se describe es una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol y mezclas de los mismos. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol y mezclas de los mismos. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

[0051] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y mezclas de los mismos. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y mezclas de los mismos. La presente invención proporciona una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz omeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de esomeprazol. En la presente memoria se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre esomeprazol. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

[0052] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y mezclas de los mismos. En una realización de ejemplo, la invención proporciona una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg de clopidogrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de omeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg de clopidogrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de esomeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg de clopidogrel y entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 30 mg de lansoprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg de clopidogrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 60 mg de rabeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg de clopidogrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de pantoprazol. En otra realización de ejemplo, la cantidad de clopidogrel en las formas de dosificación oral de unidades individuales descrita en este párrafo está entre aproximadamente 65 mg y aproximadamente 80 mg. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

[0053] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de prasugrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y mezclas de los mismos. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de prasugrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de omeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de prasugrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de esomeprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de prasugrel y entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 30 mg de lansoprazol. También en la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de prasugrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 60 mg de rabeprazol. En la presente memoria se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de prasugrel y entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg de pantoprazol. La cantidad de prasugrel en las formas de dosificación oral de unidades individuales descrita en este párrafo puede estar entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 11 mg. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c4) Combinaciones específicas de agentes antiplaquetarios con inhibidores de H₂ específicos

[0054] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H₂. El bloqueante de H₂ puede ser cimetidina. La cimetidina puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 800 mg. El bloqueante de H₂ puede ser famotidina. La famotidina puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 80 mg, o en una cantidad de aproximadamente 40 mg. El bloqueante de H₂ puede ser nizatidina. La nizatidina puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 450 mg, o en una cantidad de aproximadamente 300 mg. El bloqueante de H₂ puede ser ranitidina. La ranitidina puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 450 mg, o en una cantidad de aproximadamente 300 mg. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c5) Combinaciones específicas de clopidogrel o prasugrel y bloqueadores de H₂

[0055] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina, roxatidina y mezclas de los mismos. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo comprende además aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

[0056] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre clopidogrel, prasugrel y mezclas de los mismos y una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina, roxatidina y mezclas de los mismos. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de clopidogrel y una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina,

I. c6) Combinaciones específicas de inhibidores de la fosfodiesterasa con inhibidores ácidos

[0060] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor ácido. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones irreversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones reversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H₂. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de alcalinización. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender además aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina,

20 I. c7) Combinaciones específicas de inhibidores de recaptación de la adenosina con inhibidores ácidos

[0061] En la presente memoria se describe una unidad individual oral-forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de recaptación de la adenosina y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones irreversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de recaptación de la adenosina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones reversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de recaptación de la adenosina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H₂. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de recaptación de la adenosina en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de alcalinización. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. c8) Combinaciones específicas de dipyridamol con inhibidores ácidos

[0062] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipyridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones irreversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipyridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones reversible. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipyridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un bloqueante de H₂. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipyridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de alcalinización. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

55 I. c9) Combinaciones específicas de dipyridamol con inhibidores ácidos específicos

[0063] En la presente memoria se describe una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipyridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol, rabeprazol, pantoprazol,

hidroxiomeprazol, pariprazol, dontoprazol, habeprazol, periprazol, ransoprazol y tenatoprazol (benatoprazol) y mezclas de los mismos. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, leminoprazol y mezclas de los mismos. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y mezclas de los mismos. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre ranitidina, cimetidina, nizatidina, famotidina, roxatidina y mezclas de los mismos. Se describe también una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dipiridamol en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un miembro seleccionado entre ranitidina, cimetidina y mezclas de los mismos. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también un AINE que no es aspirina. La forma de dosificación oral de unidad individual descrita en este párrafo puede comprender también una cantidad terapéuticamente eficaz de un AINE que no es aspirina.

I. d) Componentes adicionales

[0064] Los componentes adicionales pueden incluirse en las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria. En una realización de ejemplo, el componente adicional es un tercer ingrediente activo. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un tercer ingrediente activo. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral no comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un cuarto ingrediente activo. En una realización de ejemplo, el componente adicional es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

1. d1) Aspirina o AINE distintos de aspirina

[0065] Las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria pueden comprender un agente antiplaquetario, un inhibidor ácido y aspirina. La aspirina o ácido acetilsalicílico (acetosal) es un fármaco de la familia de los salicilatos, usados a menudo como analgésico (contra dolores menores y molestias), antipirético (contra la fiebre) y antiinflamatorio. También tiene un efecto antiplaquetario ("diluyente de la sangre") y se usa en dosis bajas y a largo plazo para prevenir ataques cardíacos y cáncer. La aspirina descrita para algunas de las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria puede tener o no un recubrimiento entérico.

[0066] Las formas de dosificación descritas en la presente memoria pueden comprender un agente antiplaquetario, un inhibidor ácido y AINE distinto de aspirina. Los compuestos adecuados que tienen actividad de AINE incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores COX no selectivos, inhibidores COX-2 selectivos, inhibidores COX-1 selectivos e inhibidores COX-LOX, así como sales, isómeros, enantiómeros, solvatos, hidratos, formas de cristales polimórficos que incluyen la forma amorfa, cocristales, derivados, profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0067] Los AINE distintos de aspirina de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, celecoxib (Celebrex®); rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib (Arcoxia®), meloxicam (Mobic®), valdecoxib, diclofenaco (Voltaren®, Cataflam®), etodolaco (Lodine®), sulindaco (Clinori®), aspirina, alclofenaco, fenclofenaco, diflunisal (Dolobid®), benorilato, fosfosal, ácido salicílico que incluye ácido acetilsalicílico, ácido acetilsalicílico de sodio, ácido acetilsalicílico de calcio y salicilato de sodio; ibuprofeno (Motrin), ketoprofeno, carprofeno, fenbuprofeno, flurbiprofeno, oxaprocina, suprofeno, ácido triaprofenoico, fenoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, flufenámico, mefenámico, meclofenámico, niflúmico, salsalato, rolmerina, fentiazac, tilomisol, oxifenbutazona, fenilbutazona, apazona, fepazona, sudoxicam, isoxicam, tenoxicam, piroxicam (Feldene®), indometacina (Indocin®), nabumetona (Relafen®), naproxeno (Naprosyn®), tolmetina, lumiracoxib, parecoxib, licofelona (ML3000), que incluyen sales, isómeros, enantiómeros, derivados, profármacos, polimorfos cristalinos, modificaciones amorfas, cocristales, solvatos, hidratos y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. La aspirina no AINE descrita para algunas de las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria puede tener o no recubrimiento entérico.

[0068] De acuerdo con la invención, la forma de dosificación excluye un AINE que no es aspirina. De acuerdo con la invención la forma de dosificación excluye aspirina. En otra realización más, excluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un tercer agente activo.

I. d2 Excipientes

[0069] Las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria pueden prepararse por técnicas convencionales que usan excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, entre otros, agentes de unión, cargas, lubricantes, agentes de desintegración, emulsionantes, agentes de humectación, tampones, plastificantes, diluyentes, recubrimientos, por ejemplo recubrimientos entéricos, pigmentos o agentes colorantes, agentes de flujo, deslizantes, materiales de subrecubrimiento. Los agentes de unión comunes incluyen, entre otros, almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y PVP (por ejemplo, Povidona K 29-32). Las cargas incluyen, entre otros, lactosa, celulosa microcristalina, manitol e hidrogenofosfato de calcio. Los lubricantes incluyen, entre otros, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 6000), aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico y talco. Los agentes de desintegración para controlar la disolución y dispersión de la formulación oral incluyen, entre otros, almidón modificado, almidón glucolato de sodio, crospovidona o croscarmelosa sódica. Los agentes emulsionantes y de humectación incluyen diversos tensioactivos iónicos y no iónicos y de origen natural o sintético, por ejemplo, fosfolípidos, polisorbatos, lecitina, polímeros de oxipropileno, polietilenglicoles, Tween, plurónicos y laurilsulfato de sodio. A modo de ejemplo, puede usarse azúcar de calidad farmacéutica en el núcleo para granzas o gránulos de omeprazol; fosfato de sodio dibásico como tampón y diluyente; carbonato de calcio como material alcalino y agentes de formación de polvo o polvo para subrecubrimiento; laurilsulfato de sodio como tensioactivo; hipromelosa como aglutinante o recubrimiento; copolímero de ácido metacrílico como un recubrimiento entérico; ftalato de dietilo como plastificante; talco como lubricante/deslizante; dióxido de titanio como pigmento o agente de coloración; almidón como agente de desintegración o núcleo; y sílice coloidal como agente de flujo o deslizante.

[0070] Además de los productos activos y los excipientes aceptables descritos anteriormente, pueden incluirse varios aditivos en las formas de dosificación oral de la invención. Estos incluyen, pero no se limitan a, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes de estabilización, conservantes, agentes antimicrobianos, adyuvantes de flujo, agentes colorantes, antioxidantes, agentes de humectación, tensioactivos, emulsionantes, inhibidores de eflujo y otros excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia.

[0071] Los agentes edulcorantes o aromatizantes, cuando están presentes, están preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 % en peso basándose en el peso total de la forma de dosificación oral. Los agentes edulcorantes o aromatizantes adecuados son bien conocidos en la técnica. Los agentes edulcorantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, polidextrosa, manitol, sacarina, sorbitol, sacarosa, aspartamo, acesulfamo K o xilitol.

[0072] Las formas de dosificación oral contienen opcionalmente farmacéuticamente agentes colorantes, colorantes solubles en agua o pigmentos aceptables. Los agentes colorantes típicos incluyen, entre otros, óxidos de hierro sintéticos, por ejemplo, rojo FD&C y azul FD&C. Las formas de dosificación oral contienen opcionalmente opacificantes farmacéuticamente aceptable, que incluyen pero no se limitan a talco.

I. d3) Formas de dosificación oral

[0073] En la presente memoria se describen diversas formas de dosificación oral que serán evidentes para el experto en la materia. La tecnología de formulación representativa se enseña, entre otros, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2006) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Ed, Kibbe, A.H. ed., Washington DC, American Pharmaceutical Association (2000), o en Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Lieberman, Herbert A., Lachman, Leon, y col., eds., Marcel Dekker Inc. (1998). Las formas de dosificación oral de ejemplo de la presente invención pueden incluir sólidos, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, películas y otras formulaciones conocidas en la técnica. Cada una de las formas de dosificación oral puede comprender opcionalmente un recubrimiento entérico. Las formas de dosificación oral pueden proporcionarse en una unidad individual o en múltiples unidades. Las formas de dosificación oral pueden proporcionarse en envases, frascos, blísteres, sobres y otros tipos de recipientes, y cuando resulte apropiado, acompañados por un desecante para proporcionar protección frente a la humedad. La forma de dosificación oral puede proporcionarse también en un dispositivo para proporcionar una dosis medida.

[0074] En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral es un comprimido que comprende en combinación un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido.

[0075] En una realización específica, la forma de dosificación oral comprende entre aproximadamente 1 mg y

1.000 mg de un agente antiplaquetario. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 5 mg a 100 mg de agente antiplaquetario. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel. En un aspecto la forma de dosificación oral puede comprender aproximadamente 1-20 mg de prasugrel. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral es una cápsula o un comprimido

[0076] La dosificación del IBP, por ejemplo omeprazol de la invención, se determina mediante un equilibrio minucioso de un nivel suficiente para proporcionar sus efectos beneficiosos para reducir los efectos secundarios adversos del agente antiplaquetario, a la vez que se minimiza su efecto potencial reduciendo la eficacia del agente antiplaquetario. Por ejemplo, se sabe que el clopidogrel tiene una solubilidad reducida, lo que puede reducir la biodisponibilidad y/o la eficacia, a un pH mayor que aproximadamente 4. Se ha descubierto, en los niveles de dosificación de omeprazol expuestos en la presente memoria, por ejemplo hasta 40 mg o más, que la acción de omeprazol no eleva el nivel de pH en el tracto GI superior en una magnitud suficiente para reducir sustancialmente la biodisponibilidad del clopidogrel y así su eficacia. Se ha encontrado que una dosis de IBP (omeprazol) superior a 10 mg, por ejemplo hasta 40 mg o más, preferentemente entre 15 y 40 mg, más preferentemente entre 20 y 30-40 mg proporciona los efectos beneficiosos de reducir los efectos secundarios adversos del agente antiplaquetario sin efectos adversos sustanciales en su eficacia. Por otra parte, el omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel o prasugrel son metabolizados por citocromo P450 hepático, y este metabolismo de clopidogrel o prasugrel es necesario para la formación del metabolito activo con sus efectos inhibidores en la agregación de plaquetas inducida por ADP. La coadministración de altas dosis de omeprazol con clopidogrel puede interferir con este metabolismo, y de ahí la eficacia de clopidogrel o prasugrel. La selección de una dosis de omeprazol para prevenir o reducir los efectos secundarios gastrointestinales del uso de inhibidores antiplaquetarios debe considerar estos factores para evitar disminuir la eficacia.

[0077] En una realización específica, la forma de dosificación oral comprende entre aproximadamente 1 mg y 1.000 mg de inhibidor ácido. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 5 mg a 150 mg, 10 mg a 80 mg, 15 mg a 60 mg o 20 mg a 40 mg de inhibidor ácido. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende al menos aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg o más, preferentemente al menos aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60 mg. Un intervalo preferido es de 10 a 40 mg o más preferentemente de 15 a 35 o 40; o 20 a 30 mg. Las dosificaciones útiles de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol son 10, 15, 20, 25, 30, 35, o 40 mg, o cantidades intermedias. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 15-30 mg de omeprazol. También se describen formas de dosificación oral que comprenden aproximadamente 15-30 mg esomeprazol o lansoprazol. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral es una cápsula o un comprimido.

[0078] En una realización específica, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación oral de unidad individual que comprende de aproximadamente 1 mg a 500 mg de agente antiplaquetario y aproximadamente de 1 mg a 500 mg de inhibidor ácido. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral de unidad individual comprende aproximadamente de 5 mg a 100 mg de agente antiplaquetario y aproximadamente de 5 mg a 150 mg de inhibidor ácido. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral de unidad individual comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel y las cantidades precedentes de omeprazol. También se describen formas de dosificación oral de unidades individuales que comprenden aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel y las cantidades precedentes de esomeprazol o lansoprazol. También se describen formas de dosificación oral de unidades individuales que comprenden aproximadamente 1-20 mg de prasugrel, y las cantidades precedentes de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol. En otra realización de ejemplo, la forma de dosificación oral de unidad individual es una cápsula o un comprimido.

[0079] En una realización específica, el comprimido comprende aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-40 mg de omeprazol y aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel granulado con excipientes que incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa, lubricante y agente de desintegración. Se describe también un comprimido que comprende aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-40 mg, de omeprazol y aproximadamente 1-20 mg de prasugrel granulado con excipientes que incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa, lubricante y agente de desintegración.

[0080] En un aspecto, el comprimido comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o aproximadamente 1-20 mg de prasugrel y un bloqueante de H₂ tal como aproximadamente 10-20 mg de famotidina o 50-200 mg de ranitidina granulada con excipientes que incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, lactosa,

manitol, agentes de desintegración tales como croscarmelosa de sodio o almidón glucolato de sodio, lubricantes tales como estearato de magnesio, adyuvantes de flujo tales como sílice coloidal.

[0081] Las composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden inhibidores ácidos y otros productos activos, tales como AINE, son conocidas en la técnica, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 6.926.907; 6.599.529; 6.365.184; 6.869.615; 6.184.220; 6.284.269, 6.682.747; 6.613.354 y 6.740.340. Los productos activos y excipientes pueden comprimirse en un comprimido. El comprimido puede comprender uno o más recubrimientos entéricos y/o productos activos con recubrimiento entérico. En la técnica se conocen diversas formulaciones de comprimidos con formas de dosificación oral, productos farmacéuticos en combinación y/o recubrimientos entéricos, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 6.613.354 y 6.740.340.

Gránulos

[0082] En algunas realizaciones, uno o más de los ingredientes activos en las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria están situados y/o embebidos en gránulos, granzas o perlas. Estos gránulos pueden contener un porcentaje seleccionado de uno o más ingredientes activos, con el resto de su masa consistente en ingredientes inactivos. Los ejemplos de estos ingredientes inactivos incluyen, pero no se limitan a, azúcar, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio dibásico, copolímero de ácido metacrílico, ftalato ácido de celulosa, ftalato de hidroximetilpropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hipromelosa.

[0083] El porcentaje del peso del ingrediente activo que constituye el peso del gránulo se conoce como nivel de carga del fármaco. El nivel de carga del fármaco para un ingrediente activo en una forma de dosificación oral es una media. Algunos de los gránulos pueden contener poca o nula cantidad de ingrediente activo, mientras que otros pueden contener cantidades mayores que el porcentaje indicado. En la medida en que se desee una forma de dosificación oral físicamente más pequeña, el nivel de carga del fármaco tendrá que incrementarse. Los niveles de carga del fármaco más elevados permiten reducir el tamaño físico de la forma de dosificación oral.

[0084] En otra realización de ejemplo, el inhibidor ácido es un inhibidor de la bomba de protones, y el inhibidor de la bomba de protones puede estar presente en y/o sobre gránulos. En otra realización de ejemplo más, el inhibidor ácido es un inhibidor de la bomba de protones, y el inhibidor de la bomba de protones está presente en y/o sobre gránulos, y los gránulos tienen un recubrimiento entérico. En una realización de ejemplo, el nivel de carga del fármaco de un ingrediente activo en y/o sobre un gránulo en una forma de dosificación oral en la presente memoria se describe de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %. En otra realización de ejemplo, el ingrediente activo es un inhibidor ácido, y su nivel de carga del fármaco es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %. En otra realización de ejemplo más, el nivel de carga del fármaco del inhibidor ácido es de aproximadamente el 6 % a aproximadamente el 15 %. En otra realización de ejemplo más, el nivel de carga del fármaco del inhibidor ácido es de aproximadamente el 7 % a aproximadamente el 13 %. En otra realización de ejemplo más, el nivel de carga del fármaco del inhibidor ácido es de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 %. En otra realización de ejemplo más, el inhibidor ácido es un inhibidor de la bomba de protones, y el inhibidor de la bomba de protones está presente en y/o sobre gránulos, y el peso del inhibidor de la bomba de protones en y/o sobre el gránulo es de aproximadamente el 7 % a aproximadamente el 13 % del peso total del gránulo.

Recubrimientos entéricos

[0085] Tal como se describe en la presente memoria, uno o más ingredientes activos en las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria tienen recubrimiento entérico. En la presente memoria se describe también que una o más unidades de las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria tienen recubrimiento entérico. De acuerdo con la presente invención esencialmente todos dichos inhibidores de la bomba de protones están recubiertos entéricamente. Como se conoce bien en la técnica, algunos agentes activos, tales como los inhibidores de la bomba de protones, son sensibles al ácido o lábiles, susceptibles de degradación y/o de transformación en medio ácido. La degradación de inhibidores de la bomba de protones puede estabilizarse en mezclas con compuestos alcalinos. La estabilidad de esta clase de compuestos antiseoretos se ve afectada también por la humedad, el calor, los disolventes orgánicos y, en cierto grado, por la luz. Con respecto a las propiedades de estabilidad de los inhibidores de la bomba de protones, es preferible que, en una forma de dosificación sólida oral, estén protegidos del contacto con los jugos gástricos ácidos. La sustancia activa se transfiere preferentemente en forma intacta a la parte del tracto gastrointestinal en la que el pH es casi neutro y en la que puede producirse una absorción rápida de la medicación. La formulación que dirige la degradación de inhibidores de la bomba de protones en medio ácido se describe en las patentes de EE.UU. nº 4.786.505; 5.817.338; 5.798.120; y 6.551.621 por ejemplo, y cada una de las formulaciones descritas en estas patentes puede modificarse

para incluir uno o más agentes antiplaquetarios de acuerdo con la presente invención. Generalmente, el material entérico es insoluble en entornos ácidos, tales como el estómago, pero es soluble en entornos casi neutros tales como el intestino delgado. Debido a las propiedades entéricas, el material recubierto puede pasar a través del estómago esencialmente sin disolver y los productos activos pueden liberarse en la parte inferior del tracto intestinal.

5 En algunas realizaciones el recubrimiento entérico se disuelve a un pH de entre 5 y 7,5.

[0086] En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende gránulos que tienen recubrimiento entérico antes de incorporarse en la forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, los gránulos contienen inhibidores ácidos tales como IBP, por ejemplo, omeprazol. En algunas realizaciones, el inhibidor ácido está
10 recubierto entéricamente y el agente antiplaquetario no está recubierto entéricamente. En otros aspectos, el agente antiplaquetario está recubierto entéricamente y el inhibidor ácido no está recubierto entéricamente. En otras realizaciones, un recubrimiento entérico cubre el inhibidor ácido y el agente antiplaquetario, y cualquier otro componente de la forma de dosificación oral. En otras realizaciones, un primer recubrimiento entérico cubre el inhibidor ácido y un segundo recubrimiento entérico cubre el agente antiplaquetario. En algunas realizaciones, el
15 agente antiplaquetario está en forma de unidades de multipartículas con recubrimiento entérico y el inhibidor ácido está en forma de gránulos o alternativamente en forma de unidades con formulación de liberación modificada tales como unidades en capas con recubrimiento entérico o unidades en capas con una capa de liberación controlada. En otra realización el inhibidor ácido está en forma de unidades de multipartículas con recubrimiento entérico y el agente antiplaquetario en la forma de gránulos o alternativamente en la forma de unidades con formulación de
20 liberación modificada tales como unidades en capas con recubrimiento entérico o unidades en capas con una capa de liberación controlada. Los ejemplos de unidades de multipartículas son granzas, gránulos o perlas.

[0087] En la técnica se conocen diversos materiales entéricos, varios de los cuales están disponibles comercialmente. Los recubrimientos entéricos de ejemplo de uso en la presente invención pueden ser cualquier
25 material entérico conocido por los expertos en la materia, véanse por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.855.702 y 6.605.300. Los materiales entéricos normalmente comprenden un polímero con propiedades entéricas. Los ejemplos no limitativos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo, goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-
30 succinatos de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalatos de celulosa, poliacetato-ftalato de vinilo o una mezcla de estos componentes, u otros materiales entéricos adecuados.

[0088] En algunas realizaciones, se aplica una o varias capas de recubrimiento entérico usando técnicas de recubrimiento estándar. El recubrimiento entérico se aplica usando una diversidad de procedimientos conocidos en
35 la técnica, tales como pulverización o aplicación de capas, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 4.287.221 y 6.605.300. El grosor del recubrimiento entérico se diseña basándose en la naturaleza del material de recubrimiento y el tiempo de retardo deseado o el retardo en la liberación de los ingredientes de la forma de dosificación oral. El o los recubrimientos entéricos pueden aplicarse a la superficie exterior de una forma de dosificación oral, o un recubrimiento, usando una técnica de recubrimiento adecuado. El material de capas de recubrimiento entérico puede
40 dispersarse o disolverse en agua o en un disolvente orgánico adecuado para recubrimiento.

[0089] En algunas realizaciones el recubrimiento entérico contiene una cantidad eficaz de un plastificante farmacéuticamente aceptable para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad de las
45 capas del recubrimiento entérico. Dichos plastificantes son, por ejemplo y sin limitación, triacetina, ésteres del ácido cítrico, ésteres del ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes. La cantidad de plastificante se optimiza para la situación en particular. La cantidad de plastificante es preferentemente superior al 10 % en peso de los polímeros del recubrimiento entérico, preferentemente del 15-50 %, y más preferentemente del 20-50 %. En la capa o capas del recubrimiento entérico pueden incluirse también aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, agentes
50 antiadherencia. Pueden añadirse otros compuestos para aumentar el grosor o la opacidad de la película y para reducir la difusión de los jugos gástricos ácidos en la forma de dosificación.

[0090] Como se indica anteriormente, los IBP son sensibles a los ácidos. En ciertas realizaciones, los materiales de recubrimiento entérico tales como los copolímeros de ácido metacrílico son suficientemente ácidos
55 para provocar la degradación del IBP. Para evitarlo, puede usarse para el IBP un subrecubrimiento o barrera intermedia, por ejemplo, formada por hipromelosa y/o incluir un agente de tamponamiento básico o un reactivo alcalino tal como carbonato de calcio o fosfato de sodio dibásico, tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.738.974.

[0091] Como observarán los expertos en la materia, puede aplicarse un sobrerrecubrimiento a la forma de dosificación oral con recubrimiento entérico, por ejemplo, como una capa protectora, aroma y similares. Los materiales de sobrerrecubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polialcohol vinílico, poliacetato de vinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares. En la o las capas de sobrerrecubrimiento también pueden incluirse aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, cargas, agentes antiadherentes y antiestáticos, tales como por ejemplo estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos.

[0092] De las formas de dosificación oral con recubrimiento entérico proporcionadas en la presente memoria se obtienen varios beneficios. Por ejemplo, el recubrimiento entérico protege los productos activos, por ejemplo inhibidores de la bomba de protones, de la degradación por ácido en el estómago. Además, los costes de fabricación pueden reducirse significativamente y aumentar la productividad ya que no existe necesidad de aplicar recubrimiento entérico a los agentes activos individuales de la forma de dosificación oral. Además, no existe necesidad de aplicar recubrimiento entérico a las unidades individuales del inhibidor de la bomba de protones ni de formular el inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico con los otros ingredientes de tal manera que no ponen en riesgo la integridad del recubrimiento entérico protector. En consecuencia, los agentes antiplaquetarios o la aspirina pueden suministrarse en una forma de dosificación con recubrimiento entérico con un mínimo de efectos secundarios gastrointestinales.

20 Cápsulas

[0093] En una realización de ejemplo, la forma de dosificación oral descrita en la presente memoria puede proporcionarse como cápsulas administrables oralmente, por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda, u otras formas de dosificación encapsuladas tales como cápsulas HPMC, conocidas en la técnica. La pared de la cápsula puede incluir cualquiera de los diversos materiales usados convencionalmente en la industria farmacéutica, lo que incluye, a modo de ejemplo y sin limitación, gelatina, carrageninas, polisacárido (por ejemplo, agar, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, pectina, almidón etc. o mezclas de los mismos). Las cápsulas de gelatina dura adecuadas son suministradas por Capsugel. Las cápsulas HPMC adecuadas son suministradas por Shinogi.

[0094] La cápsula administrable oralmente puede comprender sustratos, suspensiones o una solución acuosa de uno o más agentes activos. Por ejemplo, las cápsulas de gelatina dura pueden cargarse con polvos, soluciones calientes o suspensiones de agentes activos en formulaciones cerosas y/o basadas en lípidos que se solidifican en la cápsula cuando se enfrían a temperatura ambiente. Las cápsulas de gel blanda pueden cargarse con soluciones o suspensiones del agente antiplaquetario y el inhibidor ácido en aceite y/o lípido y/o disolventes tales como PEG o propilenglicol.

[0095] El agente antiplaquetario y el inhibidor ácido pueden mezclarse en seco y cargarse en una cápsula. La cápsula puede incluir un plastificante, tal como glicerina, triacetina, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, citrato y ftalato, para impartir forma y flexibilidad cuando se desee.

[0096] En algunas realizaciones, la cápsula administrable oralmente incluye un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, el producto activo, o producto activo que contiene sustratos, tales como gránulos, se recubre entéricamente antes de cargarse en la cápsula. En algunas realizaciones, el inhibidor ácido está en forma de unidades de multipartículas con recubrimiento entérico y el agente antiplaquetario está en la forma de gránulos o alternativamente en la forma de unidades con formulación de liberación modificada tales como unidades en capas con recubrimiento entérico o unidades en capas con una capa de liberación controlada.

[0097] Tal como se describe en la presente memoria, la cápsula puede comprender aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-30 mg, de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol y aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o 1-20 mg de prasugrel en el que la cápsula está recubierta con un polímero que forma película que incluye pero no se limita a copolímeros acrílicos o acetato-ftalato de celulosa y plastificantes.

[0098] Tal como se describe en la presente memoria, la cápsula puede comprender aproximadamente 10-80 mg de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol y aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o 1-20 mg de prasugrel en una matriz con base oleosa que incluye pero no se limita a aceite de soja, aceite de oliva, aceite de abeto blanco o excipientes derivados de lípidos tales como Gelucires®.

Comprimidos convencionales

[0099] Las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria pueden estar en la forma de un comprimido convencional. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing. En una realización de ejemplo, un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido pueden estar mezclados íntimamente entre sí y comprimidos en un comprimido convencional.

[0100] La forma de dosificación comprimida puede incluir un inhibidor ácido con recubrimiento entérico, con un agente antiplaquetario que constituye el resto de los ingredientes activos del comprimido. Preferentemente, el inhibidor ácido con recubrimiento entérico tiene propiedades tales que la compresión de los productos activos en un comprimido no afecta significativamente a su resistencia a los ácidos, véase por ejemplo la patente de EE.UU. nº 6.613.354. Esto puede requerir una mayor concentración de plastificante en el recubrimiento de lo que sería necesario para cápsulas y una selección experta de otros excipientes de formación de comprimidos para su compresibilidad.

[0101] Alternativamente, el agente antiplaquetario y un inhibidor ácido pueden estar mezclados íntimamente entre sí y comprimidos en un comprimido convencional para recubrir entéricamente el comprimido completo, véase por ejemplo la patente de EE.UU. nº 6.926.907. En esta configuración, el comprimido contiene el inhibidor ácido y el agente antiplaquetario en las dosis requeridas junto con excipientes apropiados, y opcionalmente agentes para ayudar a la disolución, lubricantes, cargas, etc. En este caso, el comprimido completo puede estar recubierto entéricamente para proteger el IBP.

Comprimidos multicapa

[0102] Otra forma de dosificación adecuada es un comprimido multicapa, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 6.926.907 y 6.132.768. En el comprimido multicapa, el primer componente puede comprimirse en una capa, con el segundo componente añadido posteriormente como una segunda capa del comprimido multicapa. Opcionalmente, pueden añadirse uno o más subrecubrimientos o recubrimientos de barrera antes de la capa o antes de añadir un recubrimiento entérico, véase por ejemplo la patente de EE.UU. nº 6.926.907.

[0103] En una realización específica, el comprimido multicapa comprende una porción que contiene el inhibidor ácido, omeprazol, combinado opcionalmente con excipientes apropiados, agentes para ayudar a la disolución, lubricantes, cargas, etc. La segunda porción del comprimido comprende el agente antiplaquetario, clopidogrel, combinado opcionalmente con otros excipientes, agentes de disolución, lubricantes, cargas, etc. El inhibidor ácido está recubierto entéricamente. Alternativamente, una capa del comprimido multicapa, o todo el comprimido pueden estar recubiertos entéricamente.

[0104] En algunas realizaciones, el comprimido multicapa comprende el agente antiplaquetario en el núcleo del comprimido y el inhibidor ácido cubre el núcleo. Clopidogrel o prasugrel pueden estar en el núcleo del comprimido y el inhibidor ácido cubre el núcleo. En algunas realizaciones, el inhibidor ácido puede ser gránulos con recubrimiento entérico. Alternativamente, en algunas realizaciones el comprimido multicapa comprende el agente antiplaquetario en el núcleo del comprimido y el inhibidor ácido cubre el núcleo, en el que todo el comprimido está recubierto entéricamente. Como ejemplo de comprimidos con recubrimiento entérico véase por ejemplo la patente de EE.UU. 6.926.907. Clopidogrel o prasugrel pueden estar en el núcleo del comprimido, omeprazol cubre el núcleo y todo el comprimido está recubierto entéricamente.

[0105] Alternativamente, el comprimido multicapa comprende el inhibidor ácido en el núcleo del comprimido y el agente antiplaquetario cubre el núcleo. Clopidogrel o prasugrel pueden cubrir el núcleo del comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido multicapa comprende un inhibidor ácido con recubrimiento entérico en el núcleo del comprimido y el agente antiplaquetario cubre el núcleo. El inhibidor ácido con recubrimiento entérico es omeprazol. Alternativamente, en algunas realizaciones el comprimido multicapa comprende el inhibidor ácido en el núcleo del comprimido, y el recubrimiento entérico que cubre el núcleo, y el agente antiplaquetario cubre el recubrimiento entérico. Alternativamente, en algunas realizaciones el comprimido multicapa comprende el inhibidor ácido en el núcleo del comprimido y el agente antiplaquetario cubre el núcleo, en el que todo el comprimido está recubierto entéricamente.

Liberación controlada

[0106] En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria proporcionan liberación controlada de uno o más activos usando uno o más agentes de liberación controlada. En la

técnica se conoce una diversidad de composiciones farmacéuticas de liberación controlada, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 6.861.072; 6.599.539 y 6.905.708. El término "liberación controlada" pretende significar la liberación de activos a la tasa preseleccionada o deseada. Esta tasa variará dependiendo de la aplicación. Las tasas deseables incluyen perfiles de liberación rápida o inmediata así como liberación retardada, sostenida o en secuencia. Se contemplan específicamente combinaciones de patrones de liberación, tales como liberación inicial seguida de niveles inferiores de liberación sostenida de producto activo.

[0107] Se ilustran alternativas adicionales en las que el inhibidor ácido está recubierto entéricamente y el agente antiplaquetario está contenido en una matriz de esponjamiento o erosión polimérica, tal como una matriz polimérica que se obtiene de una preparación que proporciona liberación extendida del agente antiplaquetario, véase por ejemplo la patente de EE.UU. nº 6.613.354. En una realización de ejemplo, el agente antiplaquetario en la matriz de gelificación es clopidogrel. En otro aspecto el agente antiplaquetario en el agente de gelificación es prasugrel. En otro aspecto la realización, el agente antiplaquetario en la matriz de gelificación es clopidogrel o prasugrel y el inhibidor ácido es omeprazol, esomeprazol o lansoprazol. De acuerdo con la invención el agente antiplaquetario es clopidogrel y el inhibidor ácido es omeprazol.

Efervescentes

[0108] Los agentes activos pueden incluirse además en una forma de dosificación efervescente, véase por ejemplo la patente de EE.UU. nº 6.964.978. Uno o más agentes efervescentes pueden usarse como agentes de desintegración y/o para potenciar propiedades organolépticas de composiciones de la invención. Cuando están presentes en las composiciones de la invención para promover la desintegración de la forma de desintegración, uno o más agentes efervescentes están presentes preferentemente en una cantidad total de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 75 %, y preferentemente de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 70 %, por ejemplo de aproximadamente el 60 %, en peso de la composición.

[0109] En algunas realizaciones, un agente efervescente, presente en una forma de dosificación en una cantidad inferior a la eficaz para promover la desintegración de la forma de dosificación, proporciona una mejora de la dispersión de los productos activos en un medio acuoso. Sin querer verse limitado por ninguna teoría, el agente efervescente puede ser eficaz para acelerar la dispersión de activos a partir de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, potenciando así además la absorción y el inicio rápido del efecto terapéutico. Cuando está presente en una forma de dosificación de la invención para promover la dispersión intragastrointestinal pero no para potenciar la desintegración, un agente efervescente está presente preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, más preferentemente de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 15 %, y más preferentemente todavía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, en peso de la composición.

[0110] Un agente efervescente es un agente que comprende uno o más compuestos que, actuando de forma conjunta o individual, produce un gas al contacto con el agua. El gas producido es generalmente oxígeno o dióxido de carbono. Los agentes efervescentes preferidos comprenden un ácido y una base que reaccionan en presencia de agua para generar dióxido de carbono gaseoso. Preferentemente, la base comprende un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o un metal alcalinotérreo y el ácido comprende un ácido carboxílico alifático.

[0111] Los ejemplos no limitativos de bases adecuadas como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen sales de carbonato (por ejemplo, carbonato de calcio), sales de bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio), sales de sesquicarbonato y mezclas de los mismos.

[0112] Los ejemplos no limitativos de ácidos adecuados como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, anhídridos ácidos de dichos ácidos, sales ácidas de dichos ácidos y mezclas de los mismos.

[0113] En un aspecto específico, la dosificación efervescente comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o aproximadamente 1-20 mg de prasugrel y aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-40 mg, de gránulos de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol con recubrimiento entérico. Los componentes efervescentes incluyen pero no se limitan a bicarbonato de sodio y ácido cítrico. Otros componentes de los comprimidos incluyen pero no se limitan a celulosa microcristalina, lactosa, manitol, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Comprimidos administrables oralmente

[0114] Los comprimidos administrables oralmente pueden usarse, como una unidad individual o en forma de dosificación oral multiunidad o como parte de una forma de dosificación oral multiunidad. En una realización de ejemplo, el comprimido administrable oralmente en unidad individual puede comprender un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 6.723.348; 6.692.771; 6.365.182; 6.221.392; 5 6.899.899; y 7.008.640. En algunas realizaciones, el comprimido administrable oralmente comprende un agente antiplaquetario, un inhibidor ácido y un polímero soluble en agua de formación de gel. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, pero no se limitan a, un tensioactivo, agentes, tales como bicarbonato de sodio, para mejorar la disolución o absorción de los productos activos. En un aspecto específico, el comprimido administrable oralmente comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o aproximadamente 1-10 20 mg de prasugrel y aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-30 mg, de gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico.

Comprimidos masticables

15 **[0115]** En una realización de ejemplo, la forma de dosificación oral descrita en la presente memoria puede estar en un comprimido masticable. Los comprimidos masticables contienen normalmente grandes cantidades de sustancias de sabor agradable tales como manitol en la formulación, y son conocidas en la técnica, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. nº 7.014.862 y 7.008.640. En un aspecto específico, el comprimido masticable comprende aproximadamente 50-100 mg de clopidogrel o aproximadamente 1-20 mg de prasugrel y 20 aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-30 mg, de un inhibidor ácido.

Películas administrables oralmente

25 **[0116]** En una realización de ejemplo, la forma de dosificación oral descrita en la presente memoria puede estar en la forma de una película administrable oralmente. Se contempla específicamente que la cantidad de agentes activos en la película depende del tipo de película, el grosor y el área superficial de la película.

[0117] Se contempla que las películas administrables oralmente descritas en la presente memoria pueden comprender una sola capa de película o múltiples capas de película. Por ejemplo, puede ser deseable formar una 30 película administrable oralmente que comprenda un primer producto activo y una segunda película que comprenda un segundo producto activo que puede estar en capas en la primera película. Una o más de las películas pueden impartir características de liberación modificadas a la formulación.

35 **[0118]** En algunas realizaciones, la invención se refiere a películas administrables oralmente que comprenden un agente antiplaquetario y un inhibidor de la bomba de protones. En otros aspectos, las películas administrables oralmente comprenden un agente antiplaquetario y un bloqueante de H₂. En otros aspectos más, las películas administrables oralmente comprenden un agente antiplaquetario y un inhibidor de la bomba de protones reversible.

40 **[0119]** Las películas administrables oralmente y los procedimientos para preparar dichas películas son bien conocidos en la técnica. Véanse por ejemplo: las patentes de EE.UU. nº 4.136.145; 4.713.243; 5.166.233; 5.700.478; 5.800.832, 5.948.430; 6.419.903, 6.177.096; 6.284.264; 6.596.298; 6.656.493; 6.709.671; 6.824.829; 6.923.981, y las publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos nº: US 2001/0046511; US 2001/0022964; US 2002/0131990; US 2003/0107149; US 2004/0151756, US 2004/0241242; US 2004/0247649; US 45 2004/0258896; US 2005/0184427; US 2005/0196358; US 2005/0075432 y US 2005/0037055.

[0120] La película administrable oralmente puede prepararse tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.709.671, por ejemplo. Polialcohol, tensioactivos, plastificantes y otros posibles ingredientes excepto los polímeros solubles en agua o dispersables en agua se disuelven en una cantidad suficiente de un disolvente que es compatible 50 con ellos. Los ejemplos de disolventes compatibles incluyen agua, alcoholes o mezclas de los mismos. Después de que se forma una solución transparente, el polímero dispersable en agua o mezcla de polímeros dispersables en agua se añaden lentamente con agitación, y calentamiento si fuera necesario, hasta que se forma una solución transparente y homogénea, seguido por la adición de productos activos y aromatizantes. Se aplica un recubrimiento de la solución en un material de vehículo adecuado y se seca para formar una película.

55 **[0121]** En algunas realizaciones, la película administrable oralmente puede prepararse tal como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. nº 2005/0184427. Brevemente, los componentes deseados se combinan para formar una matriz de múltiples componentes, que incluyen el polímero, agua y un producto activo u otros componentes según se desee, y la combinación se forma en una lámina o película, por cualquier procedimiento

conocido en la técnica tal como extrusión, recubrimiento, dispersión, vertido o extracción de la matriz de componentes múltiples, Si se desea una película multicapa, puede formarse por coextrusión de más de una combinación de componentes que puede ser de la misma composición o diferente. Una película multicapa puede formarse también por recubrimiento, dispersión o vertido de una combinación de componentes en una capa de película ya formada.

[0122] Tal como se describe anteriormente, los productos activos deseados pueden mezclarse con la solución de formación de película para formar la película administrable oralmente deseada. Los productos activos pueden dispersarse uniformemente en la solución de formación de película en la forma de partículas sólidas insolubles conjuntamente y/o como productos activos solubles. En algunas realizaciones se añade agente antiplaquetario y gránulos de inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico a la solución de formación de película. En otros aspectos se añade polvo de clopidogrel o prasugrel y gránulos de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol con recubrimiento entérico a la solución de formación de película.

[0123] En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario puede añadirse a la solución de polímero de formación de película en la forma de gránulos junto con los gránulos de inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico. En algunos aspectos, puede añadirse clopidogrel o prasugrel a la solución de polímero de formación de película en la forma de gránulos junto con los gránulos de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol con recubrimiento entérico.

[0124] En algunas realizaciones, el agente antiplaquetario y/o el inhibidor ácido pueden incorporarse en la mezcla de formación de película en forma líquida, por ejemplo en solución o suspensión mas que como partículas sólidas recubiertas con película. Esto es especialmente útil para inhibidores ácidos, tales como inhibidores de la bomba de protones reversibles, que no requieren un recubrimiento entérico.

[0125] Las películas administrables oralmente comprenden generalmente uno o más polímeros así como cargas según se desee. Los polímeros de formación de película son bien conocidos en la técnica. Véase por ejemplo la solicitud de patente de EE.UU. nº 11/092217. Generalmente, el polímero puede ser soluble en agua, insoluble en agua, esponjable en agua o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones el polímero puede incluir celulosa o un derivado de celulosa. Los ejemplos no limitativos adecuados de polímeros solubles en agua incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polialcohol vinílico, alginato de pululansodio, polietilenglicol, goma de acacia, goma arábica, goma de xantano, goma de tragacanto, goma guar, poliácido acrílico, copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo, almidón y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos adecuados de polímeros insolubles en agua incluyen acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatoetilcelulosa, ftalato y combinaciones de los mismos.

[0126] También se proporcionan en la presente memoria películas administrables oralmente con uno o más agentes farmacéuticos con recubrimiento entérico. Los agentes farmacéuticos con recubrimiento entérico y los procedimientos para preparar dichos agentes son bien conocidos en la técnica; véanse por ejemplo las siguientes referencias: patentes de EE.UU. nº 4.786.505; 6.013.281; 6.365.184; 6.296.876; 6.780.435; y 6.926.907. En algunas realizaciones, la película administrable oralmente comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. De acuerdo con la invención el inhibidor ácido está recubierto entéricamente. En algunas realizaciones, el inhibidor ácido puede estar recubierto en la superficie de un sustrato y cubierto por encima con un recubrimiento entérico.

[0127] La concentración de productos activos con recubrimiento entérico en las películas administrables oralmente debería ser adecuada para proporcionar un beneficio terapéutico sin causar sensaciones adversas, tales como sensación de arenilla, en la boca. La cantidad de productos activos con recubrimiento entérico en las películas administrables oralmente depende de la clase de producto activo y normalmente está entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 20 % hasta el 30 % (p/p), y puede ser mayor en caso necesario para conseguir el efecto deseado.

[0128] En algunas realizaciones, la película administrable oralmente comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, en el que uno o más activos están recubiertos en la superficie de un sustrato de partículas. En algunos aspectos, la película administrable oralmente comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, en el que uno o más de los productos activos está recubierto en la superficie de un sustrato de partículas y el inhibidor ácido no está recubierto entéricamente. Esto puede usarse para un inhibidor ácido que no necesita recubrimiento entérico, por ejemplo un inhibidor de la bomba de protones reversible o un bloqueante de H₂. En un aspecto específico, la película administrable oralmente comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor de la bomba de

protones reversible, en la que el inhibidor de la bomba de protones reversible está recubierto en la superficie de sustratos de partículas y el inhibidor de la bomba de protones reversible no está recubierto entéricamente.

[0129] En otra realización, las películas administrables oralmente comprenden una combinación de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido, en la que el inhibidor ácido está recubierto entéricamente. Los ejemplos no limitativos adecuados de inhibidores de la bomba de protones, que pueden estar recubiertos entéricamente, incluyen omeprazol (Prilosec®), esomeprazol (Nexium®), lansoprazol (Prevacid®), leminoprazol, rabeprazol (Aciphex®) y pantoprazol (Protonix®), así como sales, formas de cristales polimórficos, isómeros, modificaciones amorfas, cocristales, derivados, profármacos, enantiómeros, y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0130] En un aspecto específico, la película administrable oralmente comprende clopidogrel o prasugrel y omeprazol, esomeprazol o lansoprazol con recubrimiento entérico.

[0131] En algunas realizaciones, las películas administrables oralmente proporcionan liberación controlada de uno o más activos usando uno o más agentes de liberación controlada. Los polímeros en películas administrables oralmente pueden elegirse también de manera que sean los agentes para liberación controlada de uno o más ingredientes farmacéuticos. En algunas realizaciones, la liberación controlada puede conseguirse proporcionando una película sustancialmente insoluble en agua que incorpora uno o más ingredientes farmacéuticos que serán liberados de la película con el tiempo. En algunas realizaciones, puede usarse una diversidad de diferentes polímeros solubles o insolubles en agua e incluyen opcionalmente polímeros biodegradables en combinación.

[0132] En algunas realizaciones, pueden incorporarse uno o más ingredientes activos empleados en la presente invención en la película en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, los ingredientes activos pueden estar recubiertos con polímeros tales como etilcelulosa o polimetacrilato.

[0133] Los componentes adicionales que pueden incorporarse en las películas de la presente invención incluyen, sin limitación, colorantes, aromas, fragancias, componentes de colutorios, conservantes, agentes edulcorantes, vitaminas, antioxidantes y combinaciones de los mismos. Los componentes adicionales pueden incluir, sin limitación, tensioactivos y plastificantes para compartimentalizar los componentes dentro de la mezcla; polialcoholes; y geles termoendurecibles tales como pectina, carrageninas y gelatina, que pueden ayudar a mantener la dispersión de componentes. El ácido cítrico, u otro agente adecuado, puede añadirse para estimular la producción de saliva y facilitar la disolución rápida de la película en la cavidad oral, y/o proporcionan un entorno ácido para un inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico.

[0134] En algunas realizaciones, la película de disolución puede adherirse a la cavidad oral liberando así los ingredientes activos de la forma de dosificación oral, por ejemplo agente antiplaquetario e inhibidor ácido. En algunas realizaciones, la película de disolución puede adherirse a la cavidad oral liberando así algunos de los ingredientes activos localmente en la cavidad oral. Por ejemplo, la invención proporciona una película de disolución que comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico, en el que el agente antiplaquetario es liberado en la cavidad oral, mientras que el inhibidor de la bomba de protones con recubrimiento entérico se mantiene insoluble en la cavidad oral y se deglute intacto.

[0135] Opcionalmente, la película administrable oralmente formulación puede contener una combinación de plastificantes, tensioactivos, colorantes, agentes edulcorantes, aromas, potenciadores del sabor y/u otros excipientes usados comúnmente para modificar el sabor de las formulaciones destinadas para su aplicación en la cavidad oral.

[0136] Las películas administrables oralmente proporcionadas en la presente memoria pueden alojar una amplia variedad de cantidades de los ingredientes activos. Como comprenderán los expertos en la materia, la cantidad de activos incorporada en la película depende en parte del tipo de película, el polímero, el área superficial y el grosor de la película. En algunas realizaciones, la cantidad de productos activos para la película está entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 50 % (p/p), pero puede ser mayor si fuera necesario para conseguir el efecto deseado.

Ingredientes activos en unidades separadas

[0137] En la presente memoria se describe un envase que comprende una unidad de cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario, y una unidad separada de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor ácido. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral puede proporcionarse en envases en los que se proporcionan uno o más agentes antiplaquetarios y un inhibidor ácido en unidades separadas en la

misma forma de dosificación oral o envase o recipiente, para su coadministración. De forma adecuada, las unidades para cada uno del agente antiplaquetario y el inhibidor ácido pueden ser comprimidos, cápsulas, películas, polvos, gránulos, soluciones, sólidos, suspensiones y/u otras formas de dosificación oral aceptables. Por ejemplo, una de las unidades puede contener el agente antiplaquetario pero no el inhibidor ácido y otra de las unidades en el envase puede contener el inhibidor ácido pero no el agente antiplaquetario. En un ejemplo específico, puede colocarse un comprimido de bisulfato de clopidogrel o prasugrel y una cápsula de gránulos de omeprazol, esomeprazol o lansoprazol con recubrimiento entérico en el mismo envase de tipo blíster para su coadministración. Estas combinaciones pueden proporcionarse, por ejemplo, en envases, tales como kits, envases tipo blíster, recipientes o frascos embalados conjuntamente de forma condensada en los que se proporciona más de una forma de dosificación de los diversos componentes en la misma unidad de dispensación para su coadministración.

[0138] Se describe también un kit en el que una o más láminas de envases de tipo blíster comprenden una forma de dosificación de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más láminas de envases de tipo blíster comprenden formas de dosificación de un inhibidor ácido. El kit puede comprender una pluralidad de láminas de envases de tipo blíster, en la que cada lámina comprende al menos un envase de tipo blíster que comprende la forma de dosificación de uno o más agentes antiplaquetarios y al menos un envase de tipo blíster que comprende la forma de dosificación de un inhibidor ácido. La forma de dosificación para cada uno de los agentes antiplaquetarios e inhibidores ácidos se selecciona entre el grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, películas, polvos, gránulos, soluciones, sólidos, suspensiones y otras formas de dosificación oral aceptables.

[0139] Las formas de dosificación oral pueden envasarse en envases sellados, resistentes al aire y la humedad, para proteger los productos activos de la exposición al ambiente y de oxidación, hidrólisis, volatilización resultante de la interacción con el entorno. Las formas de dosificación oral envasadas pueden contener un suministro de carga de la medicación prescrita normalmente para la terapia pretendida. Puede envasarse una serie de dosis unitarias conjuntamente de acuerdo con el régimen o tratamiento prescrito, por ejemplo, un suministrado de 3-90 al día, dependiendo de la terapia en particular.

[0140] Se obtiene una serie de beneficios de las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, los comprimidos administrables oralmente, los comprimidos masticables y las formulaciones de retirada de película oral pueden administrarse sin agua. Estos procedimientos de administración de fármacos, sin necesidad de agua, están también especialmente bien adaptados para una sociedad en movimiento. Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria pueden ser especialmente atractivas para personas con dificultades para deglutir los productos farmacéuticos, como niños y ancianos, y también en la práctica veterinaria. Por ejemplo, las formas de dosificación, que incluyen comprimidos y películas, colocadas en el área sublingual son adecuadas para inhibidores ácidos sin recubrimiento entérico ya que la absorción en una forma de dosificación sublingual es generalmente rápida y evita el metabolismo de primer paso.

[0141] Además, las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria proporcionan cantidades de dosificación precisas. Por ejemplo, en las formulaciones de retirada de película oral la cantidad de dosificación puede determinarse según el tamaño de la película y la concentración del producto activo en la combinación original de polímero/agua o polímero/disolvente.

Uso diario de formas de dosificación oral

[0142] Las formas de dosificación oral descritas en la presente memoria pueden comprender un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido en cantidades terapéuticamente eficaces. Como en otros productos farmacéuticos, se entenderá que el uso diario total de una composición farmacéutica de la invención será decidido por un médico del paciente. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno sujeto a tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado; y otros factores conocidos por los expertos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro del alcance de la técnica iniciar dosis del compuesto en niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcanza el efecto deseado.

[0143] El experto en la materia puede ajustar la cantidad de ingrediente activo en las formas de dosificación oral o administradas a un paciente basándose en técnicas estándar bien conocidas en la técnica. La forma de

dosificación puede administrarse en un nivel de dosificación hasta y por encima de los niveles de dosificación convencionales para agentes antiplaquetarios e inhibidores ácidos. Las directrices generales para dosificación de agentes antiplaquetarios e inhibidores ácidos son conocidas en la técnica.

5 **[0144]** Los niveles de dosificación adecuados dependerán en parte de la eficacia de los productos activos elegidos y de las condiciones para el tratamiento. En general, la cantidad terapéuticamente eficaz diaria de los productos activos es administrada a un sujeto en dosis normalmente comprendidas entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. La forma de dosificación oral puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día para conseguir la cantidad diaria terapéuticamente eficaz de los productos activos.

10

[0145] La incorporación de dos o más productos activos, y opcionalmente ingredientes activos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, en una forma de dosificación oral de unidad individual mejoraría la observancia por parte del paciente. Por ejemplo, cuando los pacientes tienen que tomar múltiples fármacos una o varias veces al día, la observancia por parte del paciente sufre y conduce a incumplimiento terapéutico. La mejora en la observancia por parte del paciente podría ser más importante en casos en los que los fármacos deben administrarse varias veces al día.

15

[0146] En algunas realizaciones, cada forma de dosificación comprenderá aproximadamente 0,1-200 mg del inhibidor ácido y aproximadamente 0,1-1,000 mg del agente antiplaquetario. Preferentemente, cada forma de dosificación comprenderá aproximadamente 10-80 mg del inhibidor ácido y aproximadamente 5-500 mg de los agentes antiplaquetarios, y más preferentemente aproximadamente 10-40 mg de inhibidor ácido y aproximadamente 50-100 mg del agente antiplaquetario, respectivamente.

20

[0147] La forma de dosificación oral de la invención comprende clopidogrel. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 20-200 mg de clopidogrel. Preferentemente, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 40-100 mg de clopidogrel, y más preferentemente aproximadamente 25, 50 o 75 mg de clopidogrel.

25

[0148] Se describe también una forma de dosificación oral que comprende prasugrel. En algunos aspectos, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 1-20 mg prasugrel. Preferentemente, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 4-11 mg de prasugrel, y más preferentemente aproximadamente 5 o 10 mg de prasugrel.

30

[0149] La forma de dosificación oral de la invención comprende omeprazol. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 10-100 mg de omeprazol. Preferentemente, la forma de dosificación comprenderá aproximadamente 10-80 mg, preferentemente aproximadamente 15-30 mg, de omeprazol, y más preferentemente aproximadamente 10, 20, 30, 40 o 50 mg de omeprazol. También se describen dosificaciones preferidas adecuadas de ciertos ingredientes activos potenciales que incluyen esomeprazol (aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg), sulfpirazona (aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg) o famotidina (aproximadamente 10, aproximadamente 20, o aproximadamente 40 mg), etc.

35

40

II. Procedimientos de uso

[0150] En la presente memoria se describen procedimientos de inhibición de la agregación de plaquetas y/o el tratamiento, reducción y/o prevención de un trastorno gastrointestinal en un sujeto que comprende la administración oral, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la invención) o como múltiples unidades en un único envase, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos. También se proporcionan en la presente memoria procedimientos de inhibición de la agregación de plaquetas y/o el tratamiento, reducción y/o prevención de un trastorno gastrointestinal en un sujeto que comprende la administración oral a un sujeto de una forma de dosificación oral descrita en la presente memoria. En una realización de ejemplo, el sujeto no tiene por lo demás necesidad de tratamiento para la agregación de plaquetas y/o un trastorno gastrointestinal.

45

50

[0151] También se describen procedimientos para tratar a un sujeto que comprende la administración oral a un sujeto, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la invención) o como múltiples unidades en un único envase, de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos y opcionalmente, uno o más agentes farmacéuticos adicionales. El término "coadministración" se refiere a la administración de uno o más agentes antiplaquetarios, uno o más inhibidores ácidos y opcionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales, aproximadamente al mismo tiempo o en secuencia estrecha de manera que sus efectos tienen lugar

55

aproximadamente de forma simultánea o se superponen sustancialmente. Aunque no se requiere un tiempo específico, la coadministración puede realizarse en 60, 30, 15, 10, 5 o 1 minuto o menos.

[0152] En la presente memoria se proporcionan procedimientos de inhibición de un trastorno gastrointestinal en un sujeto que por lo demás no está necesitado de dicho tratamiento, que comprende la administración de una forma de dosificación oral que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos.

[0153] También se describen procedimientos de tratamiento de un sujeto que comprende la coadministración oral a un sujeto uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos en los que el agente antiplaquetario y el inhibidor ácido se proporcionan en unidades separadas. En algunos aspectos, las unidades separadas se proporcionan en el mismo envase o recipiente. En aspectos en los que la forma de dosificación oral se proporciona como uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos en unidades separadas en el mismo envase o recipiente, la forma de dosificación oral es coadministrada a un sujeto aproximadamente al mismo tiempo o en secuencia estrecha de manera que sus efectos tienen lugar aproximadamente de forma simultánea o se superponen sustancialmente. Por ejemplo, un sujeto puede coadministrar una forma de dosificación oral que comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido proporcionados en unidades separadas en el mismo envase, abriendo el envase y colocando las unidades individuales en la cavidad oral. En algunos aspectos, el sujeto puede coadministrar una forma de dosificación oral que comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido proporcionados en unidades separadas en el mismo envase, abriendo el envase y colocando las unidades individuales en la cavidad oral aproximadamente al mismo tiempo. En algunos aspectos, el sujeto puede coadministrar una dosificación oral que comprende un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido proporcionados en unidades separadas en el mismo envase, abriendo el envase y colocando las unidades individuales en la cavidad oral en 60, 30, 15, 10, 5 o 1 minuto o menos.

[0154] Los procedimientos descritos en la presente memoria pueden comprender la administración a un sujeto de uno o más agentes antiplaquetarios, uno o más inhibidores ácidos y uno o más ingredientes activos adicionales. Debe entenderse que el procedimiento de la invención comprende la administración de un agente antiplaquetario, inhibidor ácido e ingredientes activos adicionales en una forma de dosificación individual, aunque también se describe la coadministración, y/o la administración en, de un agente antiplaquetario, inhibidor ácido e ingredientes activos adicionales en unidades separadas, como parte de una forma de dosificación oral de múltiples unidades. En algunos aspectos, el ingrediente activo adicional es aspirina. En otro aspecto, el ingrediente activo adicional es un AINE que no es aspirina. En la presente memoria se describen los compuestos adecuados que tienen actividad de AINE. En un aspecto específico, el procedimiento comprende la administración a un sujeto, ya sea como una unidad individual o como múltiples unidades en un único envase, de clopidogrel o prasugrel, omeprazol, esomeprazol o lansoprazol, y aspirina.

[0155] Las formulaciones orales y los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir o reducir el riesgo de casi cualquier trastorno fisiológico para el que estén indicados los agentes antiplaquetarios y/o inhibidores ácidos. Los procedimientos y formulaciones proporcionados en la presente memoria pueden administrarse a cualquier sujeto con necesidad de tratamiento lo que incluye, sin limitación, seres humanos, que incluyen pacientes, animales de compañía, que incluyen, pero no se limitan a perros, gatos, hurones y aves, animales de fuente de alimento, que incluyen, pero no se limitan a vacas, cerdos y ovejas, y animales de zoológico, tales como monos y otros primates, y otras especies animales similares.

[0156] Los procedimientos y formulaciones proporcionados en la presente memoria pueden administrarse a un sujeto con necesidad de tratamiento para trastornos para los que están indicados normalmente agentes antiplaquetarios. En general, las formulaciones proporcionadas en la presente memoria pueden usarse cuando se necesita terapia antiplaquetaria, o inhibición de la agregación de plaquetas, y similares. Por ejemplo, las formulaciones proporcionadas en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir o reducir el riesgo de formación de trombos y tromboembolias y por tanto para tratar, prevenir o reducir el riesgo de oclusiones y reclusiones trombóticas. Los procedimientos y formulaciones proporcionados en la presente memoria pueden usarse para prevenir o reducir el riesgo de aparición de trombosis de plaquetas, tromboembolias y reclusiones después de una intervención aguda tal como aterectomía, angioplastia, intervenciones de derivación de arterias coronarias o sustitución de válvulas cardíacas. La terapia combinada puede usarse también para prevenir o reducir el riesgo de aparición de trombosis de plaquetas, tromboembolias y reclusiones durante y después de una terapia trombolítica. Como los vasos sanguíneos también pueden sostener daños crónicos por los procesos fisiopatológicos de aterosclerosis, los pacientes con aterosclerosis también pueden ser tratados con las formulaciones proporcionadas en la presente memoria para prevenir o reducir el riesgo de formación de trombos oclusivos.

[0157] Las formulaciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria pueden usarse también para tratar, prevenir o reducir el riesgo de un primer infarto de miocardio, o uno sucesivo, en una persona en riesgo de dichos episodios así como para prevenir o reducir el riesgo de reestenosis en personas en riesgo de reestenosis. Además, las formulaciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir o reducir el riesgo de aparición de episodios isquémicos cerebrovasculares agudos (por ejemplo, un primer accidente cerebrovascular trombótico, o uno sucesivo, un ataque isquémico transitorio).

[0158] Las formulaciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria pueden usarse también para tratar, prevenir o reducir el riesgo de un trastorno gastrointestinal o la futura reaparición del mismo, o para reducir la gravedad, la duración y/o los síntomas del trastorno gastrointestinal. El trastorno gastrointestinal puede ser cualquiera en la técnica, e incluye trastornos gastrointestinales asociados con agentes antiplaquetarios, tales como los AINE. El trastorno gastrointestinal incluye, sin limitación, úlceras, tales como úlceras pépticas que incluyen úlceras gástricas y úlceras duodenales, úlceras pépticas sangrantes, úlceras por estrés, úlceras de estoma, úlceras refractarias, úlceras esofágicas, úlceras inducidas por bacterias, tales como *H. pylori*, úlceras inducidas por hongos, úlceras inducidas por virus, y similares.

[0159] Tal como se describe anteriormente, un factor importante que contribuye al desarrollo de trastornos gastrointestinales es la presencia de ácido en el estómago y la parte superior del intestino delgado. Por tanto, la administración a un sujeto de una forma de dosificación oral que incluye una combinación de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido puede reducir un factor importante que contribuye al desarrollo de trastorno gastrointestinal en los sujetos. En general, el procedimiento comprende la administración oral a un sujeto de una forma de dosificación que comprende en combinación una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. Análogamente, la coadministración oral de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos puede reducir un factor importante que contribuye al desarrollo de trastorno gastrointestinal en los sujetos. El procedimiento comprende la coadministración oral a un sujeto de uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores ácidos.

[0160] En algunas realizaciones, el paciente no tiene un trastorno gastrointestinal, tal como una hemorragia y/o úlceras. En dichas realizaciones, el paciente puede ser diagnosticado por un médico que indica que no tiene un trastorno gastrointestinal y se administra oralmente una forma de dosificación que comprende en combinación una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. Alternativamente, en algunas realizaciones, el paciente tiene un trastorno gastrointestinal, tal como hemorragias y/o úlceras. En dichas realizaciones, al paciente se le diagnostica que tiene un trastorno gastrointestinal y se le administra oralmente una forma de dosificación que comprende en combinación una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. En una realización específica, la forma de dosificación oral es administrada con el fin de reducir el inicio o la progresión de úlceras, hemorragia y/o aumento de la capacidad del sujeto de cicatrizar las úlceras o las lesiones preulcerosas incipientes.

[0161] En algunos aspectos, al sujeto se le diagnostica que tiene un trastorno gastrointestinal y se administra oralmente, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la presente invención) o como múltiples unidades en un único envase, una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario y un inhibidor ácido. En una realización específica, el agente antiplaquetario y un inhibidor ácido se coadministran con el fin de reducir el inicio o la progresión de úlceras, hemorragia y/o aumento de la capacidad del sujeto de cicatrizar las úlceras o las lesiones preulcerosas incipientes.

[0162] También se proporciona un procedimiento para tratar, prevenir o reducir el riesgo de un trastorno gastrointestinal asociado con una terapia con AINE en un sujeto. Por ejemplo, la administración de AINE puede conducir al desarrollo de lesiones gastroduodenales, por ejemplo, úlceras y erosiones, en personas propensas. Un factor importante que contribuye al desarrollo de estas lesiones es la presencia de ácido en el estómago y la parte superior del intestino delgado de los pacientes, véase por ejemplo Drug Safety 21:503-512 (1999); Aliment. Pharmacol. Ther. 12:135-140 (1998); Am. J. Med. 104(3A):67S-74S (1998); Clin. Ther. 17:1159-1173 (1995)). El procedimiento comprende la administración oral a un sujeto, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la invención) o como múltiples unidades en un único envase, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiplaquetario en combinación con un inhibidor ácido.

[0163] Las formulaciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria son ventajosos porque minimizan o evitan trastornos gastrointestinales asociados con agentes antiplaquetarios, tal como en un tratamiento continuo con agentes antiplaquetarios. Las formulaciones pueden administrarse de una a varias veces al día. Los

procedimientos pueden realizarse de una a varias veces al día. La dosis diaria de las sustancias activas varía y dependerá de diversos factores tales como los requisitos individuales de los pacientes, las propiedades de los productos activos, el modo de administración y el trastorno.

5 **[0164]** En algunos aspectos, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con omeprazol, esomeprazol o lansoprazol (clopidogrel y omeprazol de acuerdo con la invención) y puede administrarse a pacientes para los que es apropiado el tratamiento con PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel). En un aspecto específico, la forma de dosificación oral comprende clopidogrel o prasugrel en combinación con omeprazol, esomeprazol o lansoprazol (clopidogrel y omeprazol de acuerdo con la invención) y puede administrarse a pacientes
10 para reducir la incidencia de episodios gastrointestinales en pacientes para los que está indicado el tratamiento con PLAVIX® para la reducción de episodios trombóticos que incluyen infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, y reducen la tasa de un criterio de valoración combinado de nuevo accidente cerebrovascular isquémico (mortal o no), nuevo IM (mortal o no) y otras muertes vasculares. Para pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin ondas Q), que incluyen pacientes
15 que se tratarán médicamente y los que no se tratarán con intervención coronaria percutánea (con o sin endoprótesis) o IDAC, se ha demostrado que PLAVIX® disminuye la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM, o accidente cerebrovascular así como la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria.

20 **[0165]** En algunos aspectos, el procedimiento comprende la administración oral a un sujeto, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la invención) o como múltiples unidades en un único envase, de clopidogrel o prasugrel en combinación con omeprazol, esomeprazol o lansoprazol (clopidogrel y omeprazol de acuerdo con la invención). En general, la coadministración oral de clopidogrel y omeprazol es apropiada en pacientes para los que es apropiado el tratamiento con PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel). En un aspecto específico, el procedimiento
25 comprende la administración oral, ya sea como una unidad individual (de acuerdo con la invención) o como múltiples unidades en un único envase, de clopidogrel y omeprazol a pacientes para reducir la incidencia de episodios gastrointestinales en pacientes para los que está indicado el tratamiento con PLAVIX® para la reducción de episodios trombóticos que incluyen infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, y reducir la tasa de un criterio de valoración combinado de nuevo
30 accidente cerebrovascular isquémico (mortal o no), nuevo IM (mortal o no) y otra muerte vascular. Para pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin ondas Q), que incluyen pacientes que no se tratarán médicamente y los que se tratarán con intervención coronaria percutánea (con o sin endoprótesis) o IDAC, se ha demostrado que PLAVIX® reduce la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular así como la tasa de un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, IM,
35 accidente cerebrovascular o isquemia refractaria.

[0166] En otra realización de ejemplo, la invención proporciona un procedimiento para prevenir o reducir la gravedad, duración y/o síntomas de un trastorno gastrointestinal asociado con un agente antiplaquetario en un paciente que comprende la administración oral a dicho paciente de una forma de dosificación oral que comprende
40 una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer ingrediente activo, en la que dicho primer ingrediente activo es un agente antiplaquetario y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo ingrediente activo, en la que dicho segundo ingrediente activo es un inhibidor ácido. En un caso, el agente antiplaquetario es clopidogrel y el inhibidor ácido es un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y lansoprazol (clopidogrel y omeprazol según la invención). En otro caso, el agente antiplaquetario es prasugrel y el inhibidor ácido es un miembro seleccionado
45 entre omeprazol, esomeprazol y lansoprazol.

[0167] Se describe también un procedimiento para prevenir o reducir la gravedad, duración y/o síntomas de un trastorno gastrointestinal asociado con un agente antiplaquetario en un paciente que comprende la coadministración oral a dicho paciente de una forma de dosificación oral que comprende una cantidad
50 terapéuticamente eficaz de un primer ingrediente activo, en la que dicho primer ingrediente activo es un agente antiplaquetario y una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo ingrediente activo, en la que dicho segundo ingrediente activo es un inhibidor ácido, y un tercer ingrediente activo, en el que dicho tercer ingrediente activo es aspirina. En un caso, el agente antiplaquetario es clopidogrel y el inhibidor ácido es un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y lansoprazol. En un caso una realización de ejemplo, el agente antiplaquetario es
55 prasugrel y el inhibidor ácido es un miembro seleccionado entre omeprazol, esomeprazol y lansoprazol.

[0168] Las descripciones anteriores de realizaciones específicas de la presente invención se han presentado con fines de ilustración y descripción. No pretenden ser exhaustivas ni limitar la invención a las formas precisas descritas, y obviamente son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de la enseñanza anterior. Las

realizaciones se eligieron y describieron con el fin de explicar del mejor modo los principios de la invención y su aplicación práctica, para permitir que otros expertos en la materia usen de modo óptimo la invención y diversas realizaciones con diversas modificaciones según resulten adecuadas para el uso en particular contemplado. Se pretende que el alcance de la invención esté definido por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

EJEMPLOS

[0169] Los aspectos de las presentes enseñanzas pueden comprenderse además a la luz de los ejemplos siguientes, que no deben entenderse en ningún modo como limitativos del alcance de las presentes enseñanzas.

[0170] Solo para esta sección de Ejemplos, salvo que se exponga específicamente, las discusiones o los agentes antiplaquetarios e inhibidores ácidos no comprenden sus sales, formas de cristales polimórficos que incluyen la forma amorfa, solvatos, hidratos, cocristales, complejos, metabolitos activos, derivados activos y modificaciones o profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, 'clopidogrel' en esta sección de Ejemplos se refiere solo a la molécula en sí sin una sal correspondiente, mientras que "bisulfato de clopidogrel" se refiere al agente antiplaquetario clopidogrel y su sal bisulfato.

EJEMPLO 1

Síntesis de tienopiridina agentes antiplaquetarios

a) Síntesis de clopidogrel para formas de dosificación oral

[0171] El clopidogrel puede sintetizarse tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.529.596. Se añade 1 eq. de 2-cloro-ortoclorofenilacetato de metilo y 1 eq. de carbonato de potasio a una solución que contiene 1 eq. de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina en 200 mL de dimetilformamida. A continuación se calienta la solución durante cuatro horas a 90 °C. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtran las sales minerales y se evapora el disolvente. Se captura el residuo en agua y a continuación se extrae con éter etílico. Se lavan los extractos de éter con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan, para proporcionar un aceite amarillo que se purifica por medio de su clorhidrato. Cristales blancos: P.f.=130-140 °C (acetato de etilo, isopropanol). Rendimiento: 45 %.

[0172] El procedimiento creó enantiómeros, que pueden separarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. nº 4.847.265.

b) Síntesis de prasugrel para formas de dosificación oral (solo con fines comparativos)

[0173] El prasugrel (2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina) puede producirse de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. nº 6.693.115. A continuación se describe un procedimiento de producción: 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

(a) Ciclopropil 2-fluorobencilcetona

[0174] A una suspensión de polvo de magnesio (7,2 g) en éter dietílico anhidro (60 ml) se le añadió una solución de bromuro de 2-fluorobencilo (30 ml) en éter dietílico (30 ml), a continuación se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de cianuro de ciclopropilo (18,2 mL) en éter dietílico (120 mL) durante 100 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se calentó a reflujo la mezcla agitada durante 1 hora. Después de la reacción, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Se lavó la capa de acetato de etilo sucesivamente con agua, solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y solución de cloruro de sodio acuosa saturada, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando tolueno como eluyente para producir el producto deseado (23 g que contiene disolvente) como un líquido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) 8 ppm: 0,82-0,98 (2H, m), 1,03-1,17 (2H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 3,86 (2H, s), 7,10-7,00 (4H, m); Masa (Cl, m/z): 179 (M⁺ + 1),

(b) 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina

[0175] A una solución de ciclopropil 2-fluorobencilcetona (8,7 g) obtenida en la parte (a) en tetracloruro de

carbono (80 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (9,6 g) y peróxido de benzoílo (0,5 g), a continuación se calentó a reflujo la mezcla durante 6 horas. Después de la reacción, se añadió tolueno a la mezcla de reacción y se filtró el sólido resultante. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando tolueno como eluyente para producir bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (8,5 g) como un aceite amarillo.

[0176] A una solución de bromuro de α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencilo (6,0 g) obtenida anteriormente en dimetilformamida (20 mL) se le añadió clorhidrato de 2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina (4,8 g), que se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 192535 (publicación de solicitud de patente japonesa nº Sho 61-246186) y bicarbonato de potasio (7,0 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa de acetato de etilo con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó a presión reducida. Después de purificación del residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando tolueno/acetato de etilo=3/1 como eluyente, se cristalizó el producto a partir de éter diisopropílico para producir el producto deseado (2,6 g, rendimiento 35 %) como cristales marrones claros. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,75-0,96 (2H, m), 0,99-1,14 (2H, m), 1,83-2,01 (1H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,25-2,45 y 2,47-2,62 (total 2H, cada m), 2,85 y 3,10 (total 2H, cada d, J=12,0 Hz), 3,88-4,01 y 4,03-4,16 (total 2H, cada m), 4,85 y 4,89 (total 1H, cada s), 6,03 y 6,06 (total 1H, cada s), 7,10-7,45 (4H, m). Masa (CI, m/z): 332 (M^+ +1), 262; Anal Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 65,23; H, 5,48; N, 4,23. Encontrado: C, 65,09; H, 5,55; N, 4,20.

(c) 2-acetoxi-5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

[0177] A una solución de 5-(α -ciclopropilcarbonil-2-fluorobencil)-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahidrotieno[3,2-c]piridina (2,6 g) obtenida en la parte de referencia (b) en una mezcla de dimetilformamida (10 ml) y anhídrido acético (5 ml), enfriada en un baño de hielo, se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,05 g), a continuación se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó el extracto con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después de purificación del residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando tolueno/acetato de etilo=3/1 como eluyente, se cristalizó el producto a partir de éter diisopropílico para producir el compuesto del título (1,88 g, rendimiento 65 %) como cristales blancos. pf: 120-122 °C.; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80-0,95 (2H, m), 0,99-1,16 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,21-2,04 (1H, m), 2,70-2,95 (4H, m), 3,47 (1H, d, J=15,0 Hz), 3,57 (1H, d, J=15,0 Hz), 4,83 (1H, s), 6,27 (1H, s), 7,10-7,55 (4H, m); Masa (CI, m/z): 374 (M^+ +1), 304; Anal calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$ S: C, 64,02; H, 5,40; N, 3,75. Encontrado: C, 64,46; H, 5,09; N, 3,73.

EJEMPLO 2

Preparación de agentes ácidos

[0178] Se crearon varias formulaciones de cápsulas de prototipo y se describen en la siguiente tabla.

Formulaciones de prototipo para cápsulas CGT-2168

Lote #	1		2		3	
Fuerza de cápsula	75/10		75/20		75/40	
Componente	mg/cápsula	% p/p	mg/cápsula	% p/p	mg/cápsula	% p/p
Granzas de omeprazol con recubrimiento, 8,5%	117,00*	41,49	233,00*	63,02	466,00*	65,09
Mezcla de clopidogrel	165,00	58,51	135,00	36,68	250,00	34,91
Total (mg)	282,00	100	368,00	100	716,00	100
Tamaño de cápsula	2		1		00	
Peso medio de cápsula vacía (n=50), RSD	0,06190 g, 1,73 %		0,07674 g, 1,80 %		0,11503 g, 1,13 %	
Peso objetivo teórico	343,9 mg		444,7 mg		831,0 mg	

* Esta cantidad se basó en el 8,59 % de omeprazol en las granzas con recubrimiento entérico (CoA del proveedor).

EJEMPLO 3

Cápsulas de clopidogrel/omeprazol (75 mg de clopidogrel/40 mg de omeprazol)

[0179] Los componentes de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Composición cualitativa de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40

Componente	Descripción/función	Referencia con el patrón
Bisulfato de clopidogrel	Activo	USP
Granzas de omeprazol al 8,5 %	Activo	USP
Excipientes:		
Polvo de manitol	Carga	USP/EP
Celulosa microcristalina NF CRS (PH102)	Carga/agente de desintegración	NF/EP/JP
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	USP/NF
Polietilenglicol 6000	Deslizante	USP/EP
Aceite de ricino hidrogenado	Lubricante	USP/EP
Cápsula opaca blanca #00	Recipiente	Capsugel interno

5 **[0180]** Los componentes inactivos de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 se sometieron a ensayo de acuerdo con los procedimientos internos analíticos y cumplieron con las especificaciones recogidas en sus monografías de farmacopea.

[0181] Todos los ingredientes inactivos usados en la fabricación de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 son de farmacopea y aparecen en la Guía de Ingredientes Inactivos (IIG) de la FDA. La Tabla 2 siguiente muestra la cantidad de cada ingrediente en las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 (administradas una vez al día) y la cantidad máxima de ese ingrediente en una formulación oral recogida en la IIG. Todos los excipientes están muy por debajo de las cantidades recogidas en la IIG.

15 **Tabla 2 Revisión de excipientes en las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40**

Ingrediente	mg/cápsula de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40	Cantidad máxima en una formulación oral en la IIG (mg)
Polvo de manitol	62,0	500,0
Celulosa microcristalina (PH102)	24,0	363,8
Hidroxipropilcelulosa EP	8,0	71,0
Polietilenglicol 6000	6,0	450,0
Aceite de ricino hidrogenado	2,0	405,0

[0182] El polvo de manitol fue suministrado por SPI Polymers (New Castle, Delaware). La celulosa microcristalina fue suministrada por FMC BioPolymer (Wallingstown, Cork, Irlanda). La hidroxipropilcelulosa EP fue suministrada por Hercules, Aqualon División (Hopewell, Virginia). El polietilenglicol 6000 fue suministrado por Clariant Corporation, Detergents (Mt. Holly, Carolina del Norte). El aceite de ricino hidrogenado fue suministrado por Cognis Deutschland GmbH. (Dusseldorf, Alemania) La cápsula usada en la invención fue cápsula opaca blanca #00 producida por Capsugel (Greenwood, Carolina del Sur).

Composición cuantitativa

25 **[0183]** En la Tabla 3 se presenta la composición cuantitativa de las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40.

Tabla 3 Composición cuantitativa de las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40

Ingrediente	% p/p	mg/cápsula
Bisulfato de clopidogrel	49,0	98,0
Polvo de manitol	31,0	62,0
Celulosa microcristalina (PH102)	12,0	24,0
Hidroxipropilcelulosa EP	4,0	8,0
Polietilenglicol 6000	3,0	6,0
Aceite de ricino hidrogenado	1,0	2,0
Mezcla total:	100,0	200,0
Mezcla total:	29,8	200,0
Granzas de omeprazol al 8,5 %	70,2	471,0
Total en cápsula:	100,0	671,0

Caracterización/desarrollo de cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40

[0184] Los excipientes se seleccionaron basándose principalmente en los componentes inactivos contenidos en la formulación comercial de bisulfato de clopidogrel. Se realizó un estudio formal de excipientes farmacológicos de 12 semanas de duración usando mezclas de bisulfato de clopidogrel, un único excipiente y granzas de omeprazol con recubrimiento entérico al 8,5 %. Además de los excipientes usados en la formulación comercial, también se sometieron a ensayo algunos excipientes usados comúnmente. Las condiciones de estrés fueron 40 °C/75 % HR y las muestras se sometieron a ensayo inicialmente y a 1, 2, 4, 6, 8 y 12 semanas. Las muestras se almacenaron también a 25 °C/60 % HR para someterse a ensayo solo si fallaba la muestra de estrés. El bisulfato de clopidogrel y las granzas de omeprazol con recubrimiento entérico al 8,5 %, cada uno en solitario y en combinación, se almacenaron en las mismas condiciones y sirvieron de controles.

[0185] Se desarrollaron varias formulaciones de prototipo para un procedimiento de carga manual de las cápsulas de gelatina. La Tabla 4 resume las formulaciones de prototipo para la mezcla de bisulfato de clopidogrel y la composición de la cápsula de clopidogrel/omeprazol.

[0186] Las siguientes formulaciones corresponden a una cápsula que contiene dos ingredientes en una cápsula - clopidogrel (75 mg) y granzas de omeprazol con recubrimiento entérico (10 mg, 20 mg, 40 mg) con una carga del 8,5 % en las granzas.

Tabla 4 Formulaciones para cápsulas de clopidogrel/omeprazol

Dosis de clopidogrel/omeprazol	75/10*		75/20*		75/40*	
Componente	% p/p	mg/cápsula	% p/p	mg/cápsula	% p/p	mg/cápsula
Bisulfato de clopidogrel	59,09	98,00	72,59	98,00	39,20	98,00
Manitol	20,61	34,00	7,41	10,00	40,80	102,00
Celulosa microcristalina	12,00	19,80	12,00	16,20	12,00	30,00
Hidroxipropilcelulosa	4,00	6,60	4,00	5,40	4,00	10,00
Polietilenglicol 6000	3,00	4,95	3,00	4,05	3,00	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	1,00	1,65	1,00	1,05	1,00	2,50
Mezcla total de clopidogrel:	100,0	165,00	100,0	135,00	100,0	250,00
Mezcla de clopidogrel	58,51	165,00	36,68	135,00	34,91	250,00
Granzas de omeprazol al 8,5 % **	41,49	117,00	63,02	233,00	65,09	466,00
Carga total:	100,0	282,00	100,0	368,00	100,0	716,00
Tamaño de cápsula de gelatina	2		1		00	
Peso medio de cápsulas vacías (N=50), RSD	61,9 mg, 1,73 %		76,7 mg, 1,80 %		115,0 mg, 1,13 %	
Peso total de cápsula (mg):	343,9		444,7		831,0	

* El primer número representa la dosificación de bisulfato de clopidogrel en la cápsula y el segundo número representa la dosificación de omeprazol en la cápsula.

25 ** La cantidad de granzas de omeprazol al 8,5 % se basó en la potencia proporcionada en el certificado de análisis del fabricante (8,59 %).

[0187] Por consistencia, las cantidades relativas de los siguientes excipientes se fijaron en todas las formulaciones de prototipo; celulosa microcristalina al 12,0 %, hidroxipropilcelulosa al 4,0 %, polietilenglicol 6000 al 3,0 % y aceite de ricino hidrogenado al 1,0 %. Las formulaciones diferían solo en la cantidad de la carga de manitol y las granzas de omeprazol al 8,5 %.

[0188] Basándose en la potencia del bisulfato de clopidogrel y las granzas de omeprazol al 8,5 % (las dos por debajo del 100 %), la formulación para las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 se ajustó a la formulación recogida en la Tabla 7, cuando el volumen de carga de los materiales fue superior a la capacidad de la cápsula de gelatina de tamaño 00. La reducción en la cantidad de manitol en la formulación 75/40 de 102,0 mg a 62,0 mg está entre paréntesis según el intervalo usado en las formulaciones de prototipo.

EJEMPLO 4

40

Procedimientos de fabricación y envasado para cápsulas de clopidogrel/omeprazol (75 mg de clopidogrel/40 mg de omeprazol)

[0189] En esta sección se proporciona una descripción de los procedimientos de fabricación para cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40.

Mezcla de clopidogrel

5

[0190] Los siguientes ingredientes se hacen pasar a través de un tamiz de malla #20 antes de dispensarlos al lote: bisulfato de clopidogrel, polvo de manitol USP/EP, celulosa microcristalina NF (PH 102), hidroxipropilcelulosa EP, polietilenglicol 6000 y aceite de ricino hidrogenado.

10 **[0191]** Si la potencia del lote de bisulfato de clopidogrel usado es inferior al 100 %, se ajusta la potencia de la cantidad de bisulfato de clopidogrel antes de la dispensación del registro del lote. Se calcula la cantidad adicional de bisulfato de clopidogrel añadida al lote y se elimina un peso equivalente de manitol para mantener una carga de mezcla de polvo de 200 g.

15 **[0192]** Los materiales se cargan en el orden siguiente en una mezcladora de cubierta en V de 3,8 l y se mezclan durante 10 minutos a 25 rpm: bisulfato de clopidogrel, polvo de manitol USP/EP, celulosa microcristalina NF (PH 102), hidroxipropilcelulosa EP y polietilenglicol 6000. Después de la premezcla de 10 minutos, se añade el aceite de ricino hidrogenado y se mezcló el material durante 3 minutos adicionales a 25 rpm. La mezcla final se descarga en un recipiente revestido con bolsas de polietileno dobles.

20

Carga de las cápsulas

[0193] Si la potencia del lote de granzas de omeprazol al 8,5% usado es inferior al 100 %, se ajusta la potencia de la cantidad de granzas de omeprazol al 8,5 % antes de la dispensación del registro del lote. Se calcula la cantidad de granzas de omeprazol al 8,5 % con potencia ajustada para pesarla y cargarla en cada cápsula de gelatina.

[0194] El peso medio de una cápsula vacía de tamaño 00 de gelatina se determina pesando 100 cápsulas seleccionadas aleatoriamente. Se calcula el peso en bruto teórico de una cápsula cargada individual (y 30 cápsulas cargadas) añadiendo el peso medio de una cápsula vacía más el peso con potencia ajustada de las granzas de omeprazol al 8,5 % y 0,200 g de mezcla de clopidogrel (todo multiplicado por 30 para las 30 cápsulas cargadas). Se calculan los límites de cápsula cargadas (± 3 % del peso cargado en bruto de 1 o 30 cápsulas) y se registra en el Registro de Encapsulación. La desviación típica relativa en el peso de las cápsulas cargadas individuales es $\leq 5,0$ %.

35 **[0195]** Las cápsulas de gelatina vacías se cargan en una placa de mantenimiento de cápsulas de la carga de cápsulas manual MF-30 usando el cargador de cápsulas automático AL-90. Se pesa manualmente la cantidad con potencia ajustada de granzas de omeprazol al 8,5 % (6 1 %) y se transfiere a cada cápsula de gelatina. Una vez que las 300 cápsulas en la bandeja de mantenimiento de cápsulas están cargadas con granzas de omeprazol al 8,5 %, se distribuye uniformemente la mezcla de clopidogrel en todas las cápsulas. (Nota: la mezcla se carga en las cápsulas cargadas con granzas de omeprazol por volumen).

40

[0196] Una vez encapsuladas, las cápsulas cargadas se expulsan desde la carga de cápsulas manual MF-30 a un recipiente de mantenimiento de plástico con revestimiento de polietileno. Desde cada bandeja de 300 cápsulas cargadas, se muestrean 30 cápsulas seleccionadas aleatoriamente para verificaciones de peso individuales. Si una o más cápsulas no superan la prueba de variación de peso individual, se realiza una verificación de peso del 100 % en toda la bandeja de cápsulas.

45

EJEMPLO 5

50 Procedimientos analíticos para formas de dosificación oral

[0197] En la prueba de las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 se usaron los cuatro siguientes procedimientos analíticos y dos procedimientos USP.

55 Determinación de la integridad entérica para granzas de omeprazol y granzas de omeprazol en cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40:

[0198] Se sometió a prueba la integridad entérica para granzas de omeprazol (solo con fines comparativos) y granzas de omeprazol en cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40. Las granzas de omeprazol en las cápsulas de

clopidogrel/omeprazol 75/40 se sometieron a medio de disolución de HCl 0,1 N durante dos horas. Se realizó una cuantificación del resto de omeprazol usando cromatografía líquida de fase inversa con detección ultravioleta a 280 nm. Se determinó que no más del 10 % de omeprazol se disolvió en las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40.

5 Ensayo de disolución de clopidogrel y omeprazol en cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40:

[0199] Los perfiles de disolución para bisulfato de clopidogrel y omeprazol de las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40 se determinaron usando USP Apparatus 1. El medio de disolución fue HCl 0,1 N para bisulfato de clopidogrel seguido por tampón de fosfato 0,05 M para omeprazol. Se tomaron muestras para bisulfato de clopidogrel y omeprazol a 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se realizó la cuantificación usando cromatografía líquida de fase inversa con detección ultravioleta a 220 nm para bisulfato de clopidogrel y 280 nm para omeprazol.

Identificación de bisulfato de clopidogrel y determinación de bisulfato de clopidogrel y sustancias relacionadas en las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40:

[0200] Se determinó el contenido de bisulfato de clopidogrel, la identificación de bisulfato de clopidogrel y la determinación de sustancias relacionadas de bisulfato de clopidogrel en cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40. Se extrajeron el bisulfato de clopidogrel y las sustancias relacionadas en diluyente preparado. Se realizó la cuantificación usando cromatografía líquida de fase inversa con detección ultravioleta a 220 nm. El tiempo de retención del pico principal en la preparación de muestras corresponde al de la preparación estándar.

Identificación de omeprazol y determinación de omeprazol y sustancias relacionadas en las cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40:

[0201] Se determinó el contenido de omeprazol, la identificación de omeprazol y la determinación de sustancias relacionadas de omeprazol en cápsulas de clopidogrel/omeprazol 75/40. Se extrajeron el omeprazol y las sustancias relacionadas en diluyente preparado. Se realizó la cuantificación usando cromatografía líquida de fase inversa con detección ultravioleta a 280 nm. El tiempo de retención del pico principal en la preparación de muestras corresponde al de la preparación estándar.

EJEMPLO 6

Informe de estudio de compatibilidad de excipientes para cápsulas de clopidogrel/omeprazol

[0202] El objetivo de este estudio era evaluar los excipientes potenciales con los ingredientes farmacéuticos activos (API), granzas con recubrimiento entérico de bisulfato de clopidogrel y omeprazol, para la formulación de 75/10, 75/20 y 75/40 mg de cápsulas de clopidogrel/omeprazol de acuerdo con el Protocolo de Compatibilidad de Excipientes VAL 1790.

[0203] El trabajo de desarrollo exploró la compatibilidad de los dos API junto con cada uno de los excipientes propuestos individualmente en diferentes proporciones dependiendo de la función del excipiente en diferentes condiciones de temperatura y humedad.

[0204] Se evaluaron las muestras para determinar la recuperación de la potencia de bisulfato de clopidogrel, el % p/p de las impurezas relacionadas con el fármaco y el aspecto físico. No se evaluó la potencia de omeprazol en las granzas EC en las muestras porque el omeprazol estaba supuestamente protegido por el recubrimiento entérico y no debería verse afectado por la interacción con los excipientes.

[0205] Los excipientes seleccionados se mezclaron con los API en diferentes proporciones dependiendo de la funcionalidad del excipiente (Tabla 5). Además, se prepararon muestras de API puros y excipientes y se proporcionaron como referencia y control respectivamente. Todas las muestras se colocaron en viales de vidrio transparentes con tapones de plástico roscados y se almacenaron en las siguientes condiciones de almacenamiento:

- 40 °C/75 % HR
- 25 °C/60 % HR
- 5 °C/HR ambiente

Tabla 5: Proporción entre grana de omeprazol con recubrimiento entérico y bisulfato de clopidogrel para varios excipientes

Excipiente	Función	Proporción absoluta de granas de omeprazol con recubrimiento entérico: bisulfato de clopidogrel: excipiente
Manitol	Carga	1,00: 0,40: 1,20
Celulosa microcristalina	Carga/Agente de desintegración	1,00: 0,40: 0,40
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	1,00: 0,40: 0,20
Polietilenglicol 6000	Lubricante	1,00: 0,40: 0,10
Aceite de ricino hidrogenado	Lubricante	1,00: 0,40: 0,06
Povidona K 29-32	Aglutinante	1,00: 0,40: 0,20
Lactosa 316 Fast Flo (monohidratada)	Carga	1,00: 0,40: 1,20
Croscarmelosa sódica	Agente de desintegración	1,00: 0,40: 0,20
Hidroxipropilmetilcelulosa	Aglutinante/Carga	1,00: 0,40: 0,40
Cápsula opaca blanco/blanco	Cápsulas	1,00: 0,40: 1 cápsula (cortado en piezas)

[0206] Las muestras se sometieron a ensayo para determinar el aspecto físico, el % de recuperación del fármaco (bisulfato de clopidogrel) y las sustancias/productos de degradación relacionados con el fármaco (si existían) por HPLC de acuerdo con la Tabla 6.

Tabla 6: Condiciones de almacenamiento, tipo de cierre y puntos de tiempo para prueba de sustancias farmacológicas: excipiente, sustancias farmacológicas en solitario y excipientes en solitario

Muestra	Condición de almacenamiento	Tipo de cierre	Puntos de tiempo, semanas						
			0	1	2	4	6	8	12
Mezcla de sustancias farmacológicas y excipientes	40 °C/75 % HR	Tapón de plástico	A	A	A	A	A	A	A
	25 °C/60 % HR	Tapón de plástico		B	B	B	B	B	B
	5 °C/HR ambiente	Tapón de plástico		B	B	B	B	B	B
Sustancia farmacológica	40 °C/75 % HR	Tapón de plástico	A	A	A	A	A	A	A
	25 °C/60 % HR	Tapón de plástico		B	B	B	B	B	B
	5 °C/HR ambiente	Tapón de plástico		B	B	B	B	B	B
Excipiente	40 °C/75 % HR	Tapón de plástico	O	O	O	O	O	O	O
	25 °C/60 % HR	Tapón de plástico		O	O	O	O	O	O
	5 °C/HR ambiente	Tapón de plástico		O	O	O	O	O	O

10 A = Prueba realizada

B = Prueba si los resultados de la prueba con 40 °C/75 % HR no cumplen los criterios de aceptación.

O = Prueba opcional

[0207] Se evaluaron el aspecto físico, el % de recuperación de bisulfato de clopidogrel y el % p/p de sustancias relacionadas para cada muestra. Los resultados del aspecto físico de cada mezcla se presentan en la Tabla 7. El % de bisulfato de clopidogrel recuperado se resume en la Tabla 8.

Tabla 7: Aspecto físico de las muestras almacenadas a 40 °C/75% HR

Nº conj.	Puntos de tiempo (semanas)	Inicial	1	2	4	6	8	12
1	Manitol	T	T	T	T	V	W	Z
2	Celulosa microcristalina	T	T	T	T	S	W	W
3	Hidroxipropilcelulosa	T	T	T	R	V	Q	P
4	Polietilenglicol 6000	T	T	T	T	V	O	W
5	Aceite de ricino hidrogenado	T	T	T	T	V	W	O
6	Povidona K 29-32	T	T	T	T	N	W	W
7	Lactosa 316 Fast Flo (monohidratado)	T	T	T	T	V	Q	W
8	Croscarmelosa sódica	T	T	T	M	L	N	No ensayado
9	Hidroxipropilmetilcelulosa	T	T	K	K	V	W	J
10	Cápsula opaca blanca/blanca	T	Y	T	T	I	H	I

11	Bisulfato de clopidogrel (referencia de control)	X	X	X	X	X	X	X
12	Granzas omeprazol con recubrimiento entérico	Granzas omeprazol	Granzas omeprazol	Granzas omeprazol	Granzas omeprazol	Granzas blancuzcas	Granzas blancuzcas	Granzas blancuzcas
13	Bisulfato de clopidogrel Granzas omeprazol con recubrimiento entérico	T	T	T	T	V	W	W

T: Polvo blancuzco con granzas

V: Polvo blancuzco con granzas blancas

W: Polvo blancuzco con granzas blancuzcas

5 X: Polvo blancuzco sin granzas

Y: Polvo blancuzco con granzas y cubiertas

Z: Polvo blancuzco pegajoso con granzas grises

S: Polvo blancuzco con granzas azules

R: Polvo blancuzco con granzas grises

10 Q: Polvo blancuzco con granzas marrones

P: Polvo pegajoso parduzco con granzas grises

O: Polvo blancuzco con granzas marrones pegajosas

N: Polvo pegajoso parduzco con granzas azules

M: Polvo amarillo claro con granzas grises

15 L: Polvo pegajoso parduzco claro con granzas blancuzcas

K: Aglutinado amarillo claro

J: Polvo blancuzco pegajoso con granzas blancuzcas

I: Cubiertas de cápsulas con granzas blancas y polvo blancuzco

H: Cubiertas de cápsulas con granzas amarillentas y polvo blancuzco

20

Tabla 8: % de recuperación de bisulfato de clopidogrel para muestras almacenadas a 40 °C/75% HR

N° conj.	Puntos de tiempo (semanas)	Inicial	1	2	4	6	8	12
		% recuperación de bisulfato de clopidogrel						
1	Manitol	94,8	97,2	97,2	94,3	93,8	96,3	93,5
2	Celulosa microcristalina	95,5	99,0	101,1	95,7	94,0	95,4	98,0
3	Hidroxipropilcelulosa	94,0	97,7	98,5	95,2	96,5	98,0	93,1
4	Polietilenglicol 6000	105,4	98,2	97,4	93,8	95,5	98,4	98,8
5	Aceite de ricino hidrogenado	95,7	99,9	99,1	95,9	98,1	99,2	100,5
6	Povidona K 29-32	97,0	99,0	97,8	96,1	77,9	97,6	99,8
7	Lactosa 316 Fast Flo (monohidratada)	94,7	96,1	97,0	94,2	95,1	95,8	97,2
8	Croscarmelosa sódica	92,6	96,2	96,7	84,2	88,6	85,3	---
9	Hidroxipropilmetilcelulosa	89,4	96,8	96,4	96,2	94,6	91,1	93,4
10	Cápsula opaca blanco/blanco	95,7	100,3	96,0	96,4	95,8	93,8	99,3
11	Bisulfato de clopidogrel (referencia de control)	96,5	99,5	97,5	96,3	95,9	98,3	96,0
13	Bisulfato de clopidogrel: granzas de omeprazol con recubrimiento entérico (referencia de control)	96,4	99,6	97,9	97,5	96,8	98,4	97,1

[0208] Basándose en los resultados resumidos en las Tablas 7 y 8, el excipiente que mostró el máximo grado de incompatibilidad con bisulfato de clopidogrel y granzas de omeprazol EC fue la croscarmelosa sódica. Cuando se mezclaron granzas de omeprazol EC, bisulfato de clopidogrel y croscarmelosa sódica en una proporción de 1,00: 0,40: 0,20, se encontró que el % de recuperación de bisulfato de clopidogrel disminuía constantemente desde el 92,6% al 85,0% después de 8 semanas de almacenamiento a 40 °C/75% HR. Se encontró también un valor máximo del 10,42% p/p de impurezas relacionadas con el fármaco para la misma muestra. Esto sugirió una degradación muy importante del bisulfato de clopidogrel en la muestra. No se volvió a someter a ensayo la croscarmelosa sódica después de 8 semanas y se consideró incompatible con el bisulfato de clopidogrel y las granzas de omeprazol EC.

[0209] Las granzas de omeprazol EC, bisulfato de clopidogrel y manitol se mezclaron en una proporción de 1,00: 0,40: 1,20. Se encontró que el % de recuperación de bisulfato de clopidogrel después de 12 semanas de almacenamiento a 40 °C/75% HR era del 93,5%. Este resultado sugería que se había producido una ligera degradación de bisulfato de clopidogrel. La cantidad (2,77% p/p) de impurezas relacionadas con el fármaco en la muestra en ese mismo punto de tiempo y con las mismas condiciones de almacenamiento también sugería que se había producido una ligera degradación. Esta degradación se observó principalmente en un tiempo de retención relativo de 0,66 en el cromatograma HPLC que según se sabía era un degradante de bisulfato de clopidogrel en sí. La cantidad de manitol en la muestra fue tres veces la cantidad de lo que se habría encontrado en la formulación de la cápsula. Por este motivo, el manitol no suponía una preocupación como excipiente incompatible en la formulación de cápsula de clopidogrel/omeprazol.

[0210] La hidroxipropilcelulosa también mostró un aumento lento y constante en la cantidad total de impurezas relacionadas, un valor final máximo del 3,75% p/p a las 12 semanas 40 °C/75% HR. El grueso de las impurezas se encuentra en el tiempo de retención relativo de 0,66 en el cromatograma HPLC que de nuevo se sabía que era un degradante inherente de bisulfato de clopidogrel. El % de recuperación de bisulfato de clopidogrel fue aceptable hasta 12 semanas 40 °C/75% HR en el que el % de recuperación fue del 93,1%. Este valor en términos de equilibrio de masa mantenía una correlación con la mayor cantidad de productos de degradación encontrados en la misma muestra en el mismo punto de tiempo y las mismas condiciones de almacenamiento. La cantidad de hidroxipropilcelulosa en la preparación de muestras fue después cinco veces la cantidad que se encontraría en la formulación de cápsula y las condiciones en que la muestra se sometió a ensayo se consideraron severas (40 °C/75% HR). Por tanto la hidroxipropilcelulosa se consideró en la formulación de las cápsulas de clopidogrel/omeprazol.

[0211] La muestra que contenía povidona K29-32 a las 6 semanas 40 °C/75% HR mostró valores anormales de % de recuperación y % p/p de sustancia relacionada, 77,6% y 12,02% p/p respectivamente, debido a posible contaminación de la muestra durante la preparación de la muestra. Las muestras de los restantes puntos de tiempo no mostraron incompatibilidades. Por este motivo, este excipiente siguió considerándose un excipiente prospectivo para la formulación.

[0212] Se obtuvo un % de recuperación bajo de bisulfato de clopidogrel cuando se probó la muestra inicial de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa. Esto podría atribuirse a un error analítico ya que las muestras de 1, 2 y 4 semanas mostraron un % de recuperación aceptable de bisulfato de clopidogrel. Se encontró una disminución notable en el % de recuperación (91,1%) de bisulfato de clopidogrel después de 8 semanas 40 °C/75% HR. Esto podría mantener también una correlación con un % p/p más elevado de impurezas relacionadas (1,07%) presentes en comparación con el valor inicial de 0,85% p/p. A las 12 semanas 40 °C/75% HR, los resultados de recuperación de bisulfato de clopidogrel y sustancias relacionadas aumentó y se consideró satisfactorio. El principal elemento que contribuyó al % p/p de impurezas relacionadas con el fármaco se encontró aproximadamente en un tiempo de retención relativo de 0,66 en el cromatograma HPLC. Como se describió anteriormente, esta impureza era posiblemente un degradante del bisulfato de clopidogrel en sí.

[0213] El resto de los excipientes no mostraron una disminución considerable en el % de recuperación de bisulfato de clopidogrel en las 12 semanas y en almacenamiento a 40 °C/75% HR. Todos contenían un % p/p bajo de impurezas relacionadas con el fármaco/productos de degradación. Todos los excipientes con la excepción de croscarmelosa sódica se consideraron compatibles con bisulfato de clopidogrel y granzas de omeprazol EC. Así podrían usarse en las formulaciones de cápsulas de clopidogrel/omeprazol.

[0214] Basándose en los resultados generados a partir de este estudio, los siguientes excipientes se consideran compatibles con las granzas con recubrimiento entérico de bisulfato de clopidogrel y omeprazol y podrían usarse en el desarrollo de la formulación de cápsulas de clopidogrel/omeprazol.

- Manitol
- Celulosa microcristalina
- Hidroxipropilcelulosa
- Polietilenglicol 6000
- Aceite de ricino hidrogenado
- Povidona K 29-32
- Lactosa 316 Fast Flo (monohidratada)
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Cápsula opaca blanco/blanco

EJEMPLO 7

Cápsulas de gelatina dura-gránulos de clopidogrel y gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico

[0215] Este ejemplo muestra una realización de una forma de dosificación oral en cápsula con gránulos de clopidogrel y gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico (Tabla 1). Los gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico que contienen entre el 7-10% de omeprazol, y excipientes pueden incluir pero no se limitan a lactosa, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, crospovidona y hidrogenodifosfato de disodio. El recubrimiento entérico se deposita en los gránulos entre el 5-20% en peso y puede incluir pero no se limita a

copolímeros de ácido metacrílico, acetato de celulosa ftalato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliacetato ftalato de vinilo. Los gránulos de clopidogrel puede incluir pero no se limitan a celulosa microcristalina, manitol, almidón pregelatinizado, PEG 6000 y aceite de ricino hidrogenado. Los gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico se mezclan con los gránulos de clopidogrel y se cargan en cápsulas de gelatina dura o cápsulas de HPMC.

5

Tabla 9

Gránulos de omeprazol	Gránulos de clopidogrel
20 mg de omeprazol	75 mg de clopidogrel
100 mg lactosa	10 mg almidón pregelatinizado
30 mg celulosa microcristalina	50 mg celulosa microcristalina
20 mg manitol	25 mg manitol
25 mg hidrogenofosfato de disodio	2 mg aceite de ricino hidrogenado
3 mg crospovidona	
2 mg estearato de magnesio	
Recubrimiento de película entérico al 10% de ganancia en peso que contiene ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa plastificado con citrato de etilo	

EJEMPLO 8 (solo con fines comparativos)**10 Cápsulas de gelatina dura - 250 mg de ticlopidina y 10 mg de famotidina**

[0216] Este ejemplo muestra formas de dosificación oral en cápsula con gránulos de ticlopidina y gránulos de famotidina (Tabla 10).

15 **[0217]** La ticlopidina HCl se granula con celulosa microcristalina, ácido cítrico, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica y povidona. La famotidina se granula con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, manitol, estearato de magnesio. Los gránulos de ticlopidina HCl y los gránulos de famotidina se mezclan y se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

20 **[0218]** Alternativamente, la ticlopidina HCl y la famotidina se granulan en un gránulo común con celulosa microcristalina, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, povidona y estearato de magnesio. Los gránulos se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

Tabla 10

Gránulos de ticlopidina	Gránulos de famotidina
250 mg ticlopidina base como sal HCl	10 mg famotidina
100 mg celulosa microcristalina	50 mg celulosa microcristalina
25 mg ácido cítrico	15 mg manitol
25 mg povidona	2,5 mg croscarmelosa sódica
11 mg croscarmelosa sódica	0,5 mg estearato de magnesio
4 mg estearato de magnesio	

25

EJEMPLO 9 (solo con fines comparativos)**Cápsulas de gelatina dura - sulfinpirazona, 100 mg y gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico. 20 mg**

30

[0219] Este ejemplo muestra una forma de dosificación oral en cápsula con gránulos de sulfinpirazona y gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico (Tabla 11).

[0220] Los gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico se preparan tal como se describe en el Ejemplo 1. La sulfinpirazona se granula con lactosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y sílice coloidal. Los gránulos de sulfinpirazona se mezclan con los gránulos con recubrimiento entérico y se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC cápsulas.

35

Tabla 11

Gránulos de omeprazol	Gránulos de sulfinpirazona
20 mg de omeprazol	Sulfinpirazona 100 mg

100 mg lactosa	Lactosa 80 mg
30 mg celulosa microcristalina	Sílice coloidal 2 mg
20 mg manitol	Estearato de magnesio 1 mg
25 mg hidrogenofosfato de disodio	Croscarmelosa sódica 3 mg
3 mg crospovidona	
2 mg estearato de magnesio	
Recubrimiento de película entérico al 10% de ganancia en peso que contiene ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa plastificado con citrato de etilo	

EJEMPLO 10 (solo con fines comparativos)**Cápsulas de gelatina dura - sulfinpirazona, 100 mg y gránulos de lansoprazol con recubrimiento entérico. 15 o 30 mg**

[0221] Este ejemplo muestra una forma de dosificación oral en cápsula con gránulos de sulfinpirazona y gránulos de lansoprazol con recubrimiento entérico (Tabla 12).

- 10 [0222] Los gránulos de sulfinpirazona se preparan tal como se describe en el Ejemplo 9. El lansoprazol se granula con carbonato de magnesio, almidón, lactosa y sacarosa. Los gránulos se recubren entéricamente con copolímeros de ácido metacrílico plastificado con citrato de etilo. Los gránulos de lansoprazol con recubrimiento entérico se mezclan con los gránulos de sulfinpirazona y se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

15 **Tabla 12**

Gránulos de lansoprazol	Gránulos de sulfinpirazona
15 mg lansoprazol	Sulfinpirazona 100 mg
50 mg carbonato de magnesio	Lactosa 80 mg
50 mg lactosa	Sílice coloidal 2 mg
30 mg sacarosa	Estearato de magnesio 1 mg
15 mg almidón pregelatinizado	Croscarmelosa sódica 3 mg
Recubrimiento de película entérico al 10% de ganancia en peso que contiene copolímeros de ácido metacrílico plastificado con citrato de trietilo	

EJEMPLO 11 (solo con fines comparativos)**Cápsulas de gelatina dura clopidogrel, 75 mg y esomeprazol con recubrimiento entérico, 20 mg o 40 mg**

- 20 [0223] Este ejemplo muestra una forma de dosificación oral en cápsula con bisulfato de clopidogrel y esomeprazol con recubrimiento entérico.

- 25 [0224] Los gránulos de clopidogrel se preparan tal como se describe en el Ejemplo 1 o 7. El esomeprazol se granula con celulosa microcristalina, crospovidona y esterarilfumarato de sodio. Los gránulos se recubren entéricamente con copolímeros de ácido metacrílico plastificado con citrato de etilo. Los gránulos de esomeprazol con recubrimiento entérico se mezclan con los gránulos de clopidogrel y se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

30 **Tabla 13**

Gránulos de esomeprazol	Gránulos de clopidogrel
20 mg esomeprazol	75 mg de clopidogrel
100 mg celulosa microcristalina	10 mg almidón pregelatinizado
10 mg crospovidona	50 mg celulosa microcristalina
5 mg esterarilfumarato de sodio	25 mg manitol
Recubrimiento de película entérico al 10% de ganancia en peso que contiene copolímeros de ácido metacrílico plastificado con citrato de etilo	2 mg aceite de ricino hidrogenado

EJEMPLO 12 (solo con fines comparativos)**Cápsulas de gelatina dura -- clopidogrel, 75 mg y ranitidina. 75 mg o 150 mg**

35

[0225] Este ejemplo muestra una forma de dosificación oral en cápsula con clopidogrel y ranitidina HCl.

[0226] La ranitidina HCl se granula con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Estos gránulos se mezclan con los gránulos de clopidogrel preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 o 7 y se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

[0227] Alternativamente se granulan bisulfato de clopidogrel y ranitidina HCl en un gránulo común con celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y aceite de ricino hidrogenado. Los gránulos se cargan en cápsulas de gelatina dura o HPMC.

Tabla 14

Gránulos de ranitidina	Gránulos de clopidogrel
75 mg ranitidina base como sal HCl	75 mg de clopidogrel
75 mg celulosa microcristalina	10 mg almidón pregelatinizado
5 mg croscarmelosa sódica	50 mg celulosa microcristalina
1 mg estearato de magnesio	25 mg manitol
	2 mg aceite de ricino hidrogenado

EJEMPLO 13

15 Formulaciones de cápsulas con recubrimiento entérico

[0228] Las formulaciones descritas en los Ejemplos 7, 9, 10 y 11 pueden prepararse sin recubrimiento entérico en el inhibidor ácido lábil de la bomba de protones y las cápsulas se recubren entéricamente hasta el 15 % de ganancia en peso. Los gránulos de los dos productos activos diferentes se cargan en cápsulas de gelatina dura o cápsulas de HPMC. Las cápsulas se recubren entéricamente usando copolímeros de ácido metacrílico o poliacetato ftalato de vinilo u otros polímeros entéricos. Los recubrimientos de película pueden contener colorantes y otros aditivos comunes.

EJEMPLO 14 (solo con fines comparativos)

Formulaciones de comprimidos sin recubrimiento entérico

[0229] Las formulaciones descritas en los Ejemplos 8 y 12 pueden prepararse como comprimidos. Después de la granulación de los ingredientes activos tal como se describe en los ejemplos, los gránulos de los productos activos individuales se mezclan, dimensionan y lubrican con el 0,5 % en peso de estearato de magnesio y se comprimen en comprimidos convencionales de desintegración gástrica. Los comprimidos se recubren con un 5 % de ganancia en peso con hidroxipropilmetilcelulosa, se plastifican con triacetina y contienen también dióxido de titanio y/o talco como agentes de opacificación y colorantes. La película puede proporcionar enmascaramiento del sabor si fuera necesario.

EJEMPLO 15

Formulaciones de comprimidos con recubrimiento entérico

[0230] Las formulaciones descritas en los Ejemplos 7, 9, 10 y 11, que contiene un inhibidor lábil ácido de la bomba de protones pueden prepararse como comprimidos con recubrimiento entérico. Los gránulos de los productos activos individuales se preparan tal como se describe en los gránulos de inhibidor de la bomba de protones sin recubrimiento entérico de ejemplo. Los gránulos de los dos productos activos se mezclan, se dimensionan y se lubrican, y se comprimen en un comprimido y los comprimidos se recubren entéricamente usando copolímeros de ácido metacrílico o poliacetato ftalato de vinilo u otros polímeros entéricos hasta una ganancia del 10-15 % en peso. Los recubrimientos de película pueden contener colorantes, agentes de opacificación y otros aditivos comunes.

EJEMPLO 16 (solo con fines de referencia)

Comprimidos masticables

[0231] Este ejemplo muestra realizaciones de formas de dosificación oral de comprimido masticable con bisulfato de clopidogrel y famotidina (Tabla 15).

[0232] El clopidogrel (75 mg) y la famotidina (10 mg) están granulados con manitol, maltodextrina, aspartamo, ácido cítrico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y agentes aromatizantes y colorantes. Los gránulos están comprimidos en un comprimido masticable.

[0233] Para potenciar aún más el efecto ácido del inhibidor de la formulación, pueden añadirse agentes de control del pH a las granulaciones. El clopidogrel (75 mg), la famotidina (10 mg), el carbonato de calcio (500 mg) y el hidróxido de magnesio (100 mg) están granulados con manitol y/o lactosa, estearato de magnesio, aromas, azúcar y colorantes y se comprime en comprimidos masticables.

Tabla 15
75 mg clopidogrel
10 mg famotidina
80 mg celulosa microcristalina
240 mg manitol
25 mg maltodextrina
5 mg aspartamo
25 mg ácido cítrico
5 mg estearato de magnesio
Aroma de cereza o limón y óxido férrico rojo

EJEMPLO 17

15

(a) Excipientes para comprimido en clopidogrel componente:

20

[0234] 97,875 mg de bisulfato de clopidogrel, celulosa microcristalina, manitol, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 6000, aceite de ricino hidrogenado al 1 %, con recubrimiento de película o no

(b) Excipientes para componente de omeprazol:

25

[0235] polivinilpirrolidona, hipromelosa, polietilenglicol 6000, polisorbato 80, monoestearato de glicerilo, en sacarosa, a continuación ácido metacrílico, trietilcitrato, esterarilfumarato de sodio y comprimido de mezcla en celulosa microcristalina, almidón, hidroxipropilcelulosa, talco, estearato de magnesio

30

[0236] El clopidogrel y el omeprazol se combinan en un comprimido con uno o más de los excipientes anteriores mezclados en porciones separadas del comprimido con el clopidogrel y/o omeprazol, siempre que una barrera tal como un recubrimiento entérico separe los dos ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista de difosfato de adenosina (ADP) o antagonista de P_2Y_{12} y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente con un trastorno gastrointestinal (GI) asociado con un antagonista de ADP o de P_2Y_{12} en un paciente, en el que no se sabe que dicho paciente tenga un trastorno GI, en el que la composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria oral individual que comprende:
 - (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina (ADP) o antagonista de P_2Y_{12} para inhibir la agregación de plaquetas, en el que dicho antagonista de ADP o de P_2Y_{12} es clopidogrel o una sal, solvato, hidrato, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un IBP para prevenir un trastorno GI asociado con dicho antagonista de ADP o de P_2Y_{12} , en el que dicho IBP es omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en el que el IBP está recubierto entéricamente; y
- en el que la forma de dosificación unitaria oral individual no incluye un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) distinto de aspirina.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 20-200 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10-100 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la forma de dosificación unitaria comprende:
 - (a) 50-100 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o
 - (b) 10-40 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Uso según la reivindicación 1, en el que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 75 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Uso según la reivindicación 1, 2, 4 o 5, en el que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 20 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Una forma de dosificación unitaria oral individual que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de difosfato de adenosina (ADP) o antagonista de P_2Y_{12} y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), en el que el antagonista de ADP o de P_2Y_{12} es clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y el IBP es omeprazol o una sal, éster, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el IBP está recubierto entéricamente y en el que la forma de dosificación está libre de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
8. La forma de dosificación según la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 20-200 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. La forma de dosificación según la reivindicación 7 u 8, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 10-100 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que la forma de dosificación unitaria comprende:

(a) 50-100 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

(b) 10-40 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

11. La forma de dosificación según la reivindicación 7, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 75 mg de clopidogrel o una sal, solvato, polimorfo, hidrato o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. La forma de dosificación según la reivindicación 7, 8, 10 u 11, en la que la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 20 mg de omeprazol o una sal, enantiómero o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.