

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 417**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/4365** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2014 PCT/US2014/015097**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14124132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2014 E 14748755 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2953613**

54 Título: **Composición farmacéutica estable de base libre de clopidogrel para administración oral y parenteral**

30 Prioridad:

**06.02.2013 US 201361761234 P**

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

**04.11.2020**

73 Titular/es:

**HUANG, JINGJUN (100.0%)  
55 Chesapeake Road  
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, JINGJUN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 791 417 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

Composición farmacéutica estable de base libre de clopidogrel para administración oral y parenteral

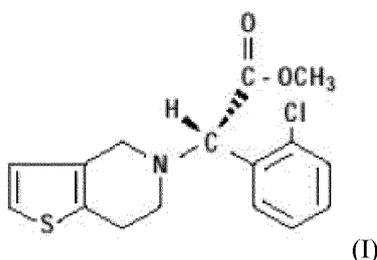
## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de emulsión de aceite en agua que contienen base libre de clopidogrel dispersada en aceites que mejoran significativamente la estabilidad del clopidogrel ante las degradaciones quirales, hidrolíticas y térmicas, y a los procedimientos de producción de tales composiciones y su uso en el tratamiento de mamíferos, particularmente sujetos humanos que necesitan clopidogrel.

## Antecedentes de la invención

10 El clopidogrel, (+)-(S)- $\alpha$ -(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5 (4H)-acetato de metilo, es un fármaco anticoagulante que inhibe la agregación plaquetaria a través de la unión selectiva a los receptores de ADP acoplados a adenilato ciclasa en la superficie de las plaquetas. Se usa ampliamente para la prevención de eventos aterotrombóticos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, síndrome coronario agudo y muerte cardiovascular. La estructura del enantiómero S del clopidogrel se muestra a continuación en la estructura (I):

15



20 El clopidogrel (tal como Plavix® y otros genéricos) actualmente solo está disponible en forma de tabletas que contienen 75 mg equivalentes de la base de clopidogrel; el medicamento está presente en forma de sal de bisulfato. Actualmente no hay una forma de dosificación líquida inyectable o líquida disponible en el mercado. PLAVIX® es un medicamento antiplaquetario aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos que se utiliza para reducir los eventos tromboticos y pacientes con síndrome coronario agudo. Para una dosis de carga promedio (300 mg de clopidogrel en una tableta PLAVIX®), el tiempo típico para alcanzar el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, inhibición de la agregación plaquetaria) varía de dos a cinco horas, probablemente debido a un retraso en la absorción, retraso en la disponibilidad del sistema, o biodisponibilidad subóptima. En caso de que exista una necesidad inmediata del procedimiento (como la intervención coronaria precutánea (PCI) en menos de dos o tres horas), generalmente se administra una dosis mayor que la media de clopidogrel al paciente para lograr un inicio más rápido, lo que podría causar efectos secundarios mortales como hemorragia y sangrado prolongado.

30 Por lo tanto, existe una necesidad urgente de una forma de dosificación de clopidogrel líquida que pueda administrarse como solución inyectable u oral para lograr un efecto terapéutico rápido sin aumentar la dosis. La capacidad de formular clopidogrel en un vehículo biocompatible con efectos secundarios mínimos y perfiles farmacodinámicos apropiados es fundamental para el uso de clopidogrel como agente líquido intravenoso u oral. Este es un desafío particular para el clopidogrel debido a su lipofilia, solubilidad dependiente del pH con muy baja solubilidad a pH fisiológico e inestabilidad extremadamente química a pH alcalino.

35 El clopidogrel es una base débil con pKa de 4,5. Es prácticamente insoluble en agua a pH neutro pero libremente soluble a pH 1. También se disuelve libremente en metanol, se disuelve escasamente en cloruro de metileno y es prácticamente insoluble en éter etílico. Tiene una rotación óptica específica de aproximadamente +56°. La base libre de clopidogrel es una forma oleosa semisólida con alta viscosidad, que causa problemas en el procedimiento de almacenamiento o manipulación. Además, se informó que la base libre de clopidogrel no era adecuada para su uso en formas de dosificación farmacéutica, que es inestable ante el aumento de humedad y temperatura. Debido a un protón lábil en el centro quiral y el grupo éster metílico, fue muy susceptible a la racemización, oxidación e hidrólisis de un grupo éster metílico. Se informó que los antioxidantes no impidieron esta degradación, y un pH más alto aceleró la inestabilidad. Como resultado, se indicó que el clopidogrel solo debería estabilizarse con ácidos formadores de sal antes de incorporarse a las formas de dosificación.

40 El bisulfato de clopidogrel, que se usa actualmente en la tableta oral comercial Plavix® (Sanofi Aventis), es uno de los ejemplos de sal utilizados en la forma de dosificación oral. Se suministra en forma de tableta que contiene 75 mg equivalentes de la base de clopidogrel. De manera similar a la base libre, el biosulfato de clopidogrel también es relativamente inestable ante la humedad y temperatura aumentadas y en pH alcalinos debido a su susceptibilidad a la racemización, oxidación e hidrólisis de un grupo éster metílico. El clopidogrel es una molécula quiral y, por lo tanto, puede existir como un enantiómero R o S. El enantiómero S es biológicamente activo, mientras que el enantiómero R (impureza C) no exhibe ninguna actividad antiagregación y es poco tolerado. Puede provocar convulsiones a altas dosis en animales. El principal compuesto circulante después de la administración es el derivado de ácido carboxílico

50

5 inactivo, que se forma por hidrólisis de la función éster por la carboxilesterasa. El derivado del ácido carboxílico, ácido (S)-(+)-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina-5-il acético (ácido clopidogrel, impureza A), que puede ser obtenido por la hidrólisis del grupo éster, ya sea *in vitro* catalizado por el aumento de humedad, pH y temperatura, o *in vivo*, como resultado de la acción de la enzima carboxilesterasa, es el principal producto de degradación que no tiene actividad farmacológica. Esto implica que el contenido del enantiómero R, así como el derivado de ácido carboxílico inactivo, debe controlarse cuidadosamente en la sustancia a granel de clopidogrel y los productos farmacéuticos. La estructura de las impurezas enumeradas en USP 32 y EP se muestran a continuación:



La baja solubilidad del clopidogrel en agua a pH neutro hace que sea muy difícil desarrollar un producto farmacéutico biodisponible y físicamente estable, particularmente cuando se necesitan soluciones intravenosas u orales. Mientras que su solubilidad altamente dependiente del pH hace que sea muy difícil preparar formas de dosificación inyectables de base acuosa adecuadas, que no se precipiten al entrar en contacto con el fluido corporal y no causen dolor por la inyección, flebitis e incluso embolia tras la administración. Además, la inestabilidad química del clopidogrel, en presencia de humedad, calor y pH alcalino, impide el uso de solvente acuoso en la formulación, limita su formulación a líquido a base de solvente orgánico o sólido liofilizado, y restringe su condición de almacenamiento a baja temperatura de almacenamiento, como refrigeración o congelación.

Existen disponibles varios enfoques para preparar composiciones líquidas intravenosas y orales de fármacos escasamente o poco solubles en agua. Estos métodos incluyen solubilización micelar o suspensión de nanopartículas de fármacos por medio de agentes tensioactivos; formación de complejos con ciclodextrina y sus derivados (hidroxipropil beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutileter-β-ciclodextrina (SBECD)); uso de varios sistemas codisolventes; y formación de sal con ácido fuerte con una solución de bajo pH. Sin embargo, para el sistema micelar, los tensioactivos están implicados en efectos adversos como la hemólisis, la reacción de histamina y la reacción de anafilaxia severa, y para el sistema de nanosuspensión en el que las partículas del fármaco puro de tamaño nanométrico estabilizado por polímero y tensioactivos, la degradación catalítica potencial de la sustancia del fármaco debido a una mayor área de exposición a los medios acuosos y los tensioactivos circundantes; el enmascaramiento del gusto y el dolor por inyección es otro problema para el sistema micelar/nanosuspensión debido a una mayor concentración de fármaco libre disponible en el medio acuoso; los sistemas codisolventes son conocidos por causar precipitación, dolor por inyección y flebitis; se informó sobre la posible nefrotoxicidad y bradicardia y la reducción de la presión sanguínea causada por la ciclodextrina y sus derivados y las posibles preocupaciones de la unión de la ciclodextrina con fármacos lipofílicos coadministrados; y el pH bajo de la solución de sal débilmente básica formada con ácido fuerte como el bisulfato de clopidogrel causará problemas con el excipiente del fármaco y la estabilidad del producto y causará problemas de sabor (el clopidogrel tiene un sabor amargo), irritación y dolor en el lugar de la inyección como resultado de la precipitación de medicamento como base libre cuando entra en contacto con sangre a pH neutro. En resumen, cada uno de los métodos enumerados anteriormente tiene sus limitaciones inherentes y son insuficientes para formular el clopidogrel en un vehículo biocompatible que tenga suficiente estabilidad, efectos secundarios mínimos y perfiles farmacodinámicos apropiados como agente intravenoso o agente de solución oral.

El documento WO 2008/060934 divulga una composición de emulsión que contiene gotas de aceite micronizadas de agente antiplaquetario de tetrahidropiridina puro estabilizado por tensioactivo. Aunque la publicación menciona que el agente podría ser clopidogrel, la publicación solo divulga composiciones en emulsión que usan bisulfito de clopidogrel como material de partida. La composición de la emulsión que usa la base libre de clopidogrel como material de partida no se divulgó en la publicación, y los efectos de la forma del fármaco (base libre o forma de sal) en la estabilidad del producto, particularmente en los perfiles de impureza relacionados con el fármaco del clopidogrel no se divulgaron para la composición ya sea.

El documento US 2010/062066 también divulga composiciones farmacéuticas de emulsión de aceite en agua en el que la fase oleosa comprende un agente antiplaquetario de tetrahidrotienopiridina tal como bisulfato de clopidogrel.

5 El documento CN102697724 divulga una emulsión de aceite en agua hecha con bisulfato de clopidogrel o sales de aminoácidos como materiales de partida. Sin embargo, la publicación no divulga las composiciones de emulsión que usan base libre de clopidogrel como material de partida y la concentración de base libre de clopidogrel lograda en la composición de emulsión es baja ( $\leq 0,15$  % p/v), lo que puede requerir un gran volumen de emulsión para lograr la dosis requerida de 300 mg, además de los efectos de la forma del fármaco (base libre o forma de sal) sobre la estabilidad del producto, particularmente sobre los perfiles de impureza relacionados con el fármaco de clopidogrel tampoco se divulgó para las composiciones.

### Sumario de la invención

10 Para abordar los defectos y problemas mencionados anteriormente en la técnica actual, existe la necesidad en la técnica de una forma de dosificación líquida de clopidogrel, particularmente inyectable, que sea estable y lista para usar, y pueda proporcionar una única infusión IV que contenga hasta 300 mg de dosis de clopidogrel para una acción terapéutica rápida, y se pueden preparar y almacenar a temperatura ambiente o temperatura refrigerada. Esta divulgación proporciona tales composiciones. Las composiciones pueden proporcionarse como agente antiplaquetario para pacientes bajo emergencias y cuidados intensivos o que no pueden tomar la administración de tabletas orales, con tal estabilidad y pureza que cumplan con los requisitos del compendio aplicable, la Administración de Alimentos y Medicamentos y GMP para su uso en la preparación de una formulación farmacéutica.

15 Teniendo en cuenta los problemas mencionados anteriormente, la presente divulgación proporciona un resultado sorprendente de las composiciones de emulsión parenteral u oral a base de agua/aceite listas para usar que contienen base libre de clopidogrel con un tamaño medio de gota (intensidad promedio, nm) de 100-500 nm, en el que la fase oleosa comprende la base libre de clopidogrel dispersada en aceites dentro del límite aceptable de un tensioactivo y/o un cotensioactivo, inesperadamente proporciona una estabilidad del producto extremadamente favorable y perfiles de impurezas favorables en el momento de su exposición a un alto pH de  $\sim 9-10$ , o esterilización a alta presión por agua o vapor, o después de un almacenamiento a largo plazo, y por lo tanto, calidad y eficacia superiores.

20 La presente divulgación describe métodos para controlar la cantidad de tales impurezas en composiciones farmacéuticas que tienen clopidogrel como ingrediente activo que cumple con la especificación de impurezas USP 32 para tabletas de clopidogrel. Las formulaciones de emulsión mejoraron significativamente la estabilidad del clopidogrel sobre otras formulaciones acuosas (como las formulaciones basadas en ciclodextrina) o la emulsión hecha con sal de clopidogrel (como la sal de bisulfato) con respecto a degradaciones quirales, hidrólisis y térmica.

25 1. Un aspecto de la presente invención es que la emulsión de base acuosa de la presente invención redujo significativamente la hidrólisis del grupo éster metílico (impureza A); aunque el clopidogrel en sí mismo es muy inestable a pH alcalino, la formulación de la emulsión preparada con pH ajustado a un alto pH de  $\sim 9-10$  sorprendentemente muestran una cantidad mínima de hidrólisis ( $< 1,2$  %) durante la vida útil, mientras que el clopidogrel no formulado se degradó completamente en 5 minutos en una solución diluida de NaOH en la misma condición.

30 2. Otro aspecto de la invención es que la formulación en emulsión de la presente invención sorprendentemente evitó la degradación térmica del clopidogrel. Se sabía por la literatura que el clopidogrel es inestable debido a un protón lábil en el centro quiral y era susceptible a la oxidación e incluso los antioxidantes no previenen esta degradación. Al contrario de la literatura, la formulación en emulsión de la presente invención inhibe la degradación térmica del clopidogrel sin el uso de antioxidantes.

35 3. Otro aspecto de la invención es que la emulsión de la presente invención inhibe sorprendentemente la conversión quiral de clopidogrel del enantiómero S (biológicamente activo) al enantiómero R (que no exhibe ninguna actividad antiagregación y se tolera mal) (impureza C  $< 1,5$  %). Esto es contrario a la formulación en solución a base de ciclodextrina o formulación en emulsión que usa sal de clopidogrel (como la sal de bisulfato) como materiales de partida en el que se formó una cantidad significativa de enantiómero R durante el procedimiento y el almacenamiento.

40 4. Otro aspecto de la presente invención describe composiciones farmacéuticas preparadas o almacenadas usando los métodos de procedimiento de fabricación descritos en la presente memoria en el que el nivel de ciertas impurezas relacionadas con el fármaco se minimiza o reduce.

45 a) En particular, la presente invención describe una composición farmacéutica que tiene una base libre de clopidogrel de 0,15 % a 10 % (p/v) como ingrediente activo, y que tiene un nivel reducido de impurezas que cumplen con los requisitos de las especificaciones de impurezas USP 32 para la tableta de clopidogrel.

50 b) Más específicamente, la presente invención describe una composición farmacéutica que tiene una base libre de clopidogrel de 0,15 % a 10 % (p/v) como ingrediente activo, en el que las composiciones contienen igual o no más de 1,2 % de compuesto A relacionado con clopidogrel, no más de 1,5 % de compuesto C relacionado con clopidogrel, opcionalmente no más del 0,2 % de cualquier otra impureza relacionada con el fármaco (excluyendo el compuesto B relacionado con clopidogrel), y opcionalmente no más del 2,5 % de las impurezas totales (excluyendo el compuesto B relacionado con clopidogrel).

5. Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento para tratar o aliviar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que tiene una base libre de clopidogrel como ingrediente activo, en el que el nivel de impurezas se reduce o minimiza a no más del 2,5 % de impureza relacionada con el fármaco total al clopidogrel (excluyendo el compuesto B relacionado con clopidogrel). Como se usa en la presente memoria, la enfermedad o afección se refiere a cualquier enfermedad o afección que pueda tratarse usando un medicamento que contiene clopidogrel para la prevención de eventos aterotrombóticos tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, síndrome coronario agudo y muerte cardiovascular.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica estable de emulsión de aceite en agua con gotitas de aceite de tamaño nanométrico para la administración parenteral u oral que comprende: 0,15 % a 10 % (p/v) de base libre de clopidogrel dispersada en una fase oleosa; un tensioactivo y un tensioactivo opcional; una fase acuosa sustancialmente libre de clopidogrel; y un agente de ajuste de pH.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable de emulsión de aceite/agua con gotitas de aceite de tamaño nanométrico para la administración parenteral u oral, dicho procedimiento que comprende las etapas de: a) preparar una fase oleosa que comprende clopidogrel dispersando clopidogrel libre base en un portador de aceite; b) preparar una fase acuosa que comprende agua y un agente de ajuste de pH; c) incorporar un tensioactivo u opcionalmente un cotensioactivo en la fase oleosa o en la fase acuosa; d) dispersar la fase oleosa en la fase acuosa para formar una emulsión gruesa y ajustar el pH a aproximadamente 9; e) formar una emulsión final sonicando u homogeneizando a alta presión la emulsión de la etapa d), y ajustando el pH a entre 5,5 y 10; f) filtrar la emulsión final; y g) controlar la carga biológica o la esterilidad del producto mediante un proceso aséptico o una esterilización terminal.

Todavía otro objetivo de la presente invención se refiere a una composición definida en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita una sola dosis alta de clopidogrel.

#### Descripción corta de los dibujos

La Figura 1 muestra el tamaño medio de gota (intensidad promedio, nm) de las emulsiones preparadas con base libre de clopidogrel (Ejemplo 10) y bisulfato de clopidogrel (Ejemplo 8) después de las condiciones de autoclave y congelación-descongelación y almacenamiento bajo refrigeración (a ~5 °C) durante 1 año.

Figura 2 Cromatograma HPLC de emulsión de base libre de clopidogrel después del almacenamiento bajo refrigeración (a ~5 °C) durante 1 año (Ejemplo 10).

La Figura 3 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de S a R almacenado a 40 grados Celsius entre la emulsión de clopidogrel de la presente invención (Ejemplo 10) con respecto al complejo clopidogrel-HPBCD y SBECD a un pH de aproximadamente 8.

La Figura 4 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de forma S a R cuando se almacena a 25 grados Celsius entre la emulsión de clopidogrel de la presente invención (Ejemplo 10) con respecto al complejo clopidogrel-HPBCD y SBECD a un pH de aproximadamente 8.

La Figura 5 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de forma S a R cuando se almacena a 40 grados Celsius entre la emulsión preparada usando la base libre de clopidogrel (Ejemplo 10) con respecto a la emulsión preparada con sal de bisulfato de clopidogrel (Ejemplo 8).

Figura 6. Superposición de la distribución de tamaño de la gota de emulsión (Ejemplo 6) para la muestra de emulsión recién preparada, la muestra de emulsión después de 19 semanas de almacenamiento a temperatura ambiente y la muestra de emulsión después de 19 semanas de almacenamiento a 40 °C.

#### Descripción detallada de la invención

El término "sustancia farmacológica de clopidogrel" o "base libre de clopidogrel" se define como: [(+)-(S)- $\alpha$ -(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo].

El término "compuesto A relacionado con clopidogrel" o "impureza A" se define como: [ácido (+)-(S)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acético].

El término "compuesto B relacionado con clopidogrel" o "impureza B" se define como: [( $\pm$ )-(o-clorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(7H)-acetato de metilo].

El término "compuesto C relacionado con clopidogrel" o "impureza C" se define como: [()-(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo].

La invención proporciona una composición de formulación de emulsión de aceite en agua a base acuosa con un tamaño medio de gota (intensidad promedio, nm) de 100-500 nm, que comprende la base libre de clopidogrel

dispersada en aceite(s) y un tensioactivo y/o un cotensioactivo, y un portador líquido acuoso. La formulación de la composición de la presente invención:

- a) 0,15 % a 10 % (p/v) de base libre de clopidogrel,
- b) una fase oleosa,
- 5 c) un tensioactivo, y/o un cotensioactivo, y
- d) agua y agente de ajuste pH.

Opcionalmente, la formulación en emulsión también puede contener agente quelante, antioxidante, agente osmótico, conservante y agente tamponante.

10 En algunas realizaciones, la formulación comprende además un agente solubilizante, un agente aromatizante, un agente edulcorante, un agente inductor de viscosidad, electrolito, otro agente terapéutico o una combinación de los mismos.

15 Las combinaciones de los diversos límites superior e inferior para clopidogrel y otras composiciones, como se establece en esta divulgación, pueden usarse para proporcionar diferentes realizaciones de la invención. La invención también proporciona un procedimiento para administrar clopidogrel que comprende administrar una formulación de dosificación líquida lista para usar que comprende base libre de clopidogrel disuelta en fase oleosa y fase acuosa de la misma.

20 Las emulsiones de la invención ofrecen una estabilidad mucho mejor y/o menos efectos secundarios que otras formas de dosificación de base orgánica o acuosa tales como la formulación basada en ciclodextrina. Las emulsiones de aceite en agua también evitan que el clopidogrel lipofílico se adhiera a los equipos de infusión de plástico, etcétera, durante la administración. La presente invención también proporciona una emulsión de clopidogrel que es farmacéuticamente estable a temperatura ambiente o temperatura refrigerada y que no requiere dilución antes de la administración. Además, las emulsiones dan una liberación rápida, junto con un efecto terapéutico más rápido que las formas de dosificación de tabletas orales convencionales.

25 En algunas realizaciones, la formulación no requiere dilución antes de la administración a un sujeto. En otras realizaciones; la formulación líquida puede diluirse sin precipitación del clopidogrel. La formulación de la invención puede ser una formulación de dosis única o multidosis.

30 Algunas realizaciones de los procedimientos de la invención incluyen aquellas en las que la formulación líquida se administra por vía intravenosa, oral o entérica. La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar, prevenir o reducir la aparición de una enfermedad asociada con la agregación plaquetaria o de una enfermedad que requiere terapia con clopidogrel, el procedimiento que comprende administrar la formulación de la invención a un sujeto que lo necesite. La invención también proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo de inicio terapéutico o el tiempo requerido para alcanzar el efecto terapéutico objetivo proporcionado por el clopidogrel, que comprende administrar por vía parenteral, entérica u oral a un sujeto que lo necesite, una formulación de acuerdo con la invención. La formulación de la invención podría proporcionar un tiempo reducido para el inicio terapéutico y/o para dirigir el efecto terapéutico en comparación con una forma de dosificación oral de tableta sólida. La formulación de la invención también permite la administración de una dosis más baja de clopidogrel para lograr un efecto terapéutico objetivo, por ejemplo, tiempo de sangrado objetivo o inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de una forma de dosificación oral de tableta sólida de referencia, para lograr el mismo efecto terapéutico objetivo.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, la emulsión comprende:

- a) 0,01-10 % p/p de base libre de clopidogrel;
- b) 1-30 % p/p de fase oleosa;
- c) tensioactivo de 0,5-5,4 % p/p;
- d) cotensioactivo de 0-0,5 % (opcional); y
- 45 e) 60-99 % p/p de agua y agente de ajuste de pH, como hidróxido de sodio para ajustar el pH por encima de 5.

La base libre de clopidogrel usada para la formulación es una molécula quiral y, por lo tanto, puede existir como enantiómero S. El enantiómero S es biológicamente activo, mientras que el enantiómero R (impureza C) no exhibe ninguna actividad antiagregación y es poco tolerado.

50 Según la USP 32, el ingrediente farmacéutico activo utilizado en el producto de tableta comercial, es decir, bisulfato de clopidogrel es principalmente enantiómero S, es decir, no más del 0,2 % del compuesto A relacionado con clopidogrel, no más del 0,3 % del primer enantiómero del compuesto B relacionado con clopidogrel; no más del 1,0 %

del compuesto C relacionado con clopidogrel; no se encuentra más del 0,1 % de cualquier otra impureza relacionada con los fármacos; y no más del 1,5 % del total de impurezas relacionadas con los fármacos.

5 En cuanto al producto terminado después de la preparación y durante el almacenamiento, el producto de tableta comercial contiene no más del 1,2 % del compuesto A relacionado con clopidogrel, no más del 1,5 % del compuesto C relacionado con clopidogrel, no más del 0,2 % de cualquier otra impureza relacionada con el fármaco (excluyendo el compuesto B relacionado con clopidogrel), y no más del 2,5 % del total de impurezas relacionadas con el fármaco (excluyendo el compuesto B relacionado con clopidogrel) de acuerdo con USP32.

10 En general, se reconoce que la base libre de clopidogrel no es adecuada para su uso en formas de dosificación farmacéuticas debido a su inestabilidad ante el aumento de la humedad y la temperatura y su susceptibilidad a la racemización, oxidación e hidrólisis de su grupo éster metílico, y el clopidogrel solo debe estabilizarse con ácidos formadores de sal incorporados antes a las formas de dosificación. En la presente invención, se prefiere el uso de la base libre de clopidogrel en lugar de la sal de clopidogrel. Debido a la baja solubilidad de la sal de clopidogrel en aceite(s) farmacéuticamente aceptable(s), su partición entre el aceite y la fase acuosa es baja. Como resultado, la encapsulación del fármaco eficiente del clopidogrel disuelto en la fase oleosa (carga del fármaco en la fase oleosa) es baja para la sal de clopidogrel. Por lo tanto, la formulación que usa la sal de clopidogrel como sustancia farmacológica no será adecuada para hacer una emulsión que contenga una alta carga de fármaco (>0,15 % de carga de fármaco de base libre de clopidogrel) cuando se administra la forma de dosificación de clopidogrel como una dosis única en un volumen de dosis razonable (como 300 mg en 100 ml o menos), a menos que se usen niveles muy altos de tensioactivos o solventes. De lo contrario, el clopidogrel puede salir de la fase oleosa, disolverse o precipitarse en la fase acuosa, lo que provocará un problema de homogeneidad del producto (presencia de dos formas, una es clopidogrel disuelto en aceite, la otra es clopidogrel libre suspendido en medio acuoso), problemas de estabilidad como resultado del clopidogrel expuesto directamente al agua y los iones que catalizan la reacción de degradación, e irritación en el sitio de inyección/dolor por inyección y problema de enmascaramiento del sabor para la dosificación oral, e inestabilidad física (precipitación) tras la administración IV. En una realización de la presente invención, la base libre de clopidogrel se usa como se obtiene de los proveedores; en otra realización, se usa un compuesto que contiene la base libre disuelta en aceite(s) farmacéuticamente aceptable(s) como materiales de partida para la formulación. En otra realización, la base libre de clopidogrel se obtiene mediante la conversión de una sal de clopidogrel en base libre y la separación del contraión de la base libre antes de la fabricación.

20 El intervalo preferido de base libre de clopidogrel en la formulación es del 0,15 al 10 %. El intervalo más preferido de base libre de clopidogrel en la formulación es 0,2-3 %.

25 Las fases oleosas en la emulsión son cualquier aceite de grado farmacéutico, preferiblemente triglicéridos como, entre otros, aceite de soja, aceite de semilla de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de pescado (que contiene los ácidos grasos omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)), aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de maní, aceite de maíz y triglicéridos de cadena media (como Miglyol 812 u 810). La fase oleosa también puede contener tensioactivo y/o cotensioactivo como lecitina de huevo, lecitina de soja y otros lípidos de fósforo, diésteres de propilenglicol, ácido oleico o monoglicéridos (como los monoglicéridos de acetilareal). La fase oleosa también puede ser una mezcla de dichos ingredientes.

La fase lipídica preferida es el aceite de soja, los triglicéridos de cadena media (MCT), el aceite de oliva y el aceite de pescado, ya sea solos o mezclados con otros.

40 La fase oleosa más preferida es el aceite de soja. El intervalo preferido de portador de aceite es 5-30 %. El intervalo más preferido del portador de aceite es 10-20 %.

45 Los tensioactivos son cualquier tensioactivo farmacéuticamente aceptable, preferentemente fosfolípidos extraídos de yema de huevo o soja, fosfatidilcolinas sintéticas o fosfatidilcolinas purificadas de origen vegetal. También pueden usarse derivados hidrogenados, tales como fosfatidilcolina hidrogenada (huevo) y fosfatidilcolina hidrogenada (soja). Los tensioactivos también pueden ser tensioactivos no iónicos tales como poloxámeros (por ejemplo, Poloxámero 188 y 407), poloxaminas, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán de polioxietileno o ésteres de ácido graso de sorbitán. También pueden usarse tensioactivos iónicos tales como ácido cólico y ácido desoxicólico o derivados de superficie activa o sales de los mismos.

50 El tensioactivo más preferido es la lecitina de huevo. El intervalo preferido de tensioactivo es 0,6-2,4 %. El intervalo más preferido de tensioactivo es 1,2-1,8 %.

El cotensioactivo se selecciona del grupo que consiste en ácido oleico, oleato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, ácido desoxicólico, colato de desoxisodio y una mezcla de los mismos; en el que dicho cotensioactivo se presenta en dicha invención en el intervalo de 0-0,5 % p/v de la composición.

El intervalo preferido de agua tampón es 70-90 %.

55 La emulsión también puede contener codisolventes u otros potenciadores de solubilidad, agentes quelantes, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes de ajuste del pH o agentes modificadores de la tonicidad, como glicerol, polímero como agente de suspensión y edulcorante, etcétera.

Las emulsiones convenientes son sistemas estables de tamaño de intensidad promedio de gota de 100-1000 nanómetros con color blanco a blanquecino. El tamaño de intensidad promedio de gota preferido es de 100-500 nanómetros; el tamaño de intensidad promedio de gota más preferido es de 100-300 nanómetros.

5 El intervalo de pH preferido de la emulsión después de la fabricación y durante el almacenamiento es 5,5 y superior. En una realización, el pH de la emulsión se controla en el intervalo de 5,5-7; en otra realización, el pH de la emulsión se controló a 7-10. El intervalo de pH preferido de la emulsión es 6,5-9. El agente de ajuste de pH puede ser un tampón o hidróxido de sodio u otros agentes de ajuste de pH o combinarlos.

10 La emulsión de la invención puede prepararse mediante el siguiente procedimiento: Para la fase acuosa, se dispensa agua de grado farmacéutico a un recipiente y se calienta a aproximadamente 40-80 °C. Se agrega lecitina de huevo y glicerina y el pH se ajusta a 9-10. Para la fase oleosa, el aceite de soja se dispensa en otro recipiente y se calienta a aproximadamente 40-80 °C. A continuación se agrega clopidogrel y opcionalmente el cotensioactivo al aceite de soja y se calienta de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. Opcionalmente, se puede agregar lecitina de huevo a la fase oleosa. Las fases acuosa y oleosa se mezclan después mediante un mezclador de alto cizallamiento para formar una emulsión gruesa. La emulsión se sonica u homogeneiza después con un homogenizador de alta presión o un microfluidizador a una presión de aproximadamente 5.000-15.000 psi y un intervalo de temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 60 °C para obtener una emulsión con un tamaño de gota deseado. El pH se ajusta con un agente de ajuste de pH tal como una solución de hidróxido de sodio 1 N a un pH de aproximadamente 5,5 a 10. En una realización, el pH se ajusta a 9-10. En otra realización, el pH se ajusta a 7-10. En otra realización, el pH se ajusta a 8-10. Las muestras se filtran y se dispensan en botellas limpias, a menudo con recubrimiento de gas nitrógeno, se tapan con tapones de goma siliconada y se sellan con un sello de aluminio. El producto puede fabricarse por un procedimiento aséptico o por esterilización terminal. Preferiblemente, las unidades de dosificación se esterilizan en autoclave para obtener emulsiones estériles y estables. En una realización, la emulsión se esterilizó en autoclave a 121 °C durante 15-20 minutos. En otra realización, la emulsión se procesa asepticamente en un entorno estéril sin autoclave.

25 La invención se describirá adicionalmente a modo de ejemplos no limitantes. La invención comprende combinaciones de las realizaciones y aspectos de la invención como se detalla en la presente memoria. Por consiguiente, la invención también incluye combinaciones y subcombinaciones de los elementos individuales de las realizaciones o aspectos de la invención como se describe en la presente memoria. Otras características, ventajas y realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica mediante la siguiente divulgación, ejemplos adjuntos. La divulgación en la presente memoria está dirigida a todas esas variaciones y modificaciones a dichos elementos y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Además, las realizaciones identificadas e ilustradas en la presente memoria son solo para fines ilustrativos, y no pretenden ser exclusivas o limitadas en su divulgación en la presente invención.

35 **Ejemplo 1. Comparación de la partición del fármaco entre el aceite y la fase acuosa para el bisulfato de clopidogrel y la base libre.**

Para determinar el porcentaje de partición de clopidogrel en las fases oleosa y acuosas, se realizó un estudio de partición usando bisulfato de clopidogrel y base libre de clopidogrel. Se pesaron 600 mg de fármaco y se añadieron a un recipiente que contenía el mismo peso de aceite de soja y agua desionizada (20 g cada uno). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al final del estudio, las muestras de ambas fases se extrajeron y analizaron por HPLC como se describe en el Ejemplo 14. Se midió el pH de la fase acuosa.

45 La Tabla 1 muestra que podría haber aproximadamente un 50 % de clopidogrel en la fase acuosa cuando se utiliza bisulfato de clopidogrel para el estudio. Por el contrario, la cantidad de clopidogrel en la fase acuosa es insignificante cuando se usa base libre para el estudio de partición. Este estudio sugiere que si quisiéramos minimizar la cantidad de clopidogrel libre en la fase acuosa, se preferirá la base libre sobre su sal de bisulfato. De lo contrario, podría haber problemas de homogeneidad y estabilidad de la formulación.

Tabla 1. Estudio de partición de aceite/agua

Fase	Concentración (mg/mL)	Mg/mL
	Sal de bisulfato	Base libre
Fase oleosa	17	29
Fase acuosa	15	0,006
Relación de partición o/w	1,1	4833
pH de fase acuosa	2	7

**Ejemplo 2. Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor**

<b>Fórmula</b>	<b>Cantidades:</b>
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	0,20
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

5 Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol y agua para preparaciones inyectables. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.

2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.

10 3. Por separado, se prepara en un recipiente una fase oleosa a partir del aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras, base libre de clopidogrel y lecitina de huevo. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.

4. La mezcla se agrega a la fase acuosa.

15 5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3100) a 10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta a 9-10.

6. La mezcla se sonica después con un procesador ultrasónico (Fisher Scientific Sonic Dismembrator, Modelo 500) durante 30 minutos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.

7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 9-10 si es necesario, y después se transfiere a un recipiente de llenado.

20 8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno y se esteriliza en autoclave a 121 °C durante 20 minutos.

9. El pH final es ~8.

**Ejemplo 3. Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor**

<b>Fórmula</b>	<b>Cantidades:</b>
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	0,6
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,8
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

25

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

## ES 2 791 417 T3

1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol, lecitina y agua para preparaciones inyectables. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
- 5 3. Por separado, se prepara en un recipiente una fase oleosa a partir del aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras y una base libre de clopidogrel. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.
4. La mezcla se agrega a la fase acuosa.
- 10 5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3100) a 10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta a 9-10.
6. La mezcla se homogeneiza después con un homogeneizador de alta presión (APV 2000) a ~10.000 psi por 10 ciclos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.
7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 9-10 si es necesario, y después se transfiere a un recipiente de llenado.
- 15 8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno y se esteriliza en autoclave a 121 °C durante 20 minutos.
9. El pH final es ~8.

### Ejemplo 4. Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	3,0
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

- 20 Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.
- Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:
- 25 1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol y agua para inyecciones. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
  2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
  3. Por separado, se prepara una fase oleosa a partir de aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras, lecitina y base libre de clopidogrel en un recipiente. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.
  - 30 4. La mezcla de aceite se agrega gradualmente a la fase acuosa bajo una mezcla de alto cizallamiento.
  5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3100) a 10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta a 9-10.
  6. La mezcla se homogeneiza después con un homogeneizador de alta presión (APV 2000) a 10.000 psi durante 10 ciclos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.
  - 35 7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 9-10 si es necesario, y después se transfiere a un recipiente de llenado.
  8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno y se esteriliza en autoclave a 121 °C durante 20 minutos.

9. El pH final es ~8.

**Ejemplo 5. Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor, mediante un procedimiento aséptico**

Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	3.0
aceite de soja	10.0
lecitina de huevo	1.8
glicerina	2.25
Vitamina E	0.06
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 8-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

5

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol y agua para inyecciones. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
3. Por separado, se prepara una fase oleosa a partir de aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras, lecitina y base libre de clopidogrel en un recipiente. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.
4. La fase oleosa se añade después a la fase acuosa.
5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3100) a 10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta a 9-10.
6. La mezcla se homogeneiza después con un homogeneizador de alta presión (APV 2000) a 10.000 psi durante 10 ciclos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.
7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 8-10 si es necesario, y después se transfiere a un recipiente de llenado.
8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno.
9. El pH final es ~8.

10

15

20

25

**Ejemplo 6. Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor, mediante un procedimiento aséptico**

Preparación de la emulsión mediante el uso de una base libre de clopidogrel como se obtiene del proveedor

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	3,0
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 8-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

- 5 1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol y agua para inyecciones. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
3. Por separado, se prepara una fase oleosa a partir de aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras, lecitina y base libre de clopidogrel en un recipiente. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.
- 10 4. La fase oleosa se agrega después a la fase acuosa bajo una mezcla de alto cizallamiento.
5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3100) a 6.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa. El pH de la emulsión se ajusta a 9-10.
6. La mezcla se homogeneiza después con un homogeneizador de alta presión (APV 2000) a 10.000 psi durante 10 ciclos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.
- 15 7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 8-10 si es necesario, y después se transfiere a un recipiente de llenado.
8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno.
9. El pH final es ~8.

20 **Ejemplo 7. Preparación de la emulsión usando base libre de clopidogrel y lecitina como tensioactivo y ácido oleico como cotensioactivo**

Fórmula	Cantidades:
	g
Base libre de clopidogrel	0,2
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
Ácido oleico	0,03
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

- 25 1. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol, lecitina de huevo y agua para inyecciones. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
2. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
3. Por separado, se prepara una fase oleosa a partir del aceite de soja pasado a través de un filtro de 0,22 micras, ácido oleico y base libre de clopidogrel en un recipiente. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 60 °C hasta que se disuelven todos los ingredientes.
- 30 4. La mezcla de aceite se agrega a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento.
5. Esta mezcla se mezcla después con un mezclador de alta velocidad (Polytron 3100) a ~10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa.
- 35 6. La mezcla se sonica después con un procesador ultrasónico (Fisher Scientific Sonic Dismembrator, Modelo 500) durante 30 minutos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.

7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a 9-10 y después se transfiere a un recipiente de llenado.

8. La emulsión se filtra y se llena en recipientes bajo nitrógeno y se esteriliza en autoclave a 121 °C durante 20 minutos.

5 9. El pH final es ~8.

**Ejemplo 8. Preparación de emulsión con biosulfato de clopidogrel (ejemplo comparativo)**

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Bisulfato de clopidogrel	0,26 (equivalente a 0,2 g de base libre)
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q,s, hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

Siga el procedimiento descrito en el ejemplo 2 sin autoclave. El pH final es ~7,4

**Ejemplo 9. Preparación de la emulsión con base libre de clopidogrel**

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Base libre de clopidogrel	2,0
aceite de soja	10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q.s. hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100

10

Siga el procedimiento descrito en el ejemplo 2. El pH final es ~8.

**Ejemplo 10. Preparación de la emulsión mediante el uso de una premezcla de base libre de clopidogrel en aceite de soja obtenida por conversión de la sal de bisulfato de clopidogrel en base libre y separación del ion sulfato de la base libre antes de la fabricación.**

Fórmula	Cantidades:
	<b>g</b>
Premezcla de base libre de clopidogrel en aceite de soja	Equivalente a 0,20 g de base libre,
aceite de soja	añadir q,s, 10,0
lecitina de huevo	1,2
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q,s, hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

15

Todas las etapas de procesamiento se llevan a cabo bajo nitrógeno.

Preparación de la premezcla de base libre de clopidogrel en aceite de soja

1. Disuelva la sal de bisulfato de clopidogrel en una cantidad suficiente de agua. Bajo agitación continua, dispersar la cantidad requerida de aceite de soja en la solución acuosa y agregar hidróxido de sodio 1 N por gotas a la

mezcla hasta que el pH de la fase acuosa sea 6,5 y superior. Separe la fase oleosa que contiene la base libre de la fase acuosa que contiene los iones sulfato y sodio, y lave la fase oleosa con agua si es necesario.

Una emulsión acuosa estéril de aceite en agua para administración parenteral se prepara como sigue:

- 5 1. La premezcla de fármaco y aceite se calienta bajo agitación a una temperatura de aproximadamente 60 °C. A continuación, la fase de aceite se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
2. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol, lecitina de huevo y agua para inyecciones. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~9-10 con una solución de hidróxido de sodio 1 N. Esta mezcla se agita y calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C.
3. La fase acuosa se pasa a través de un filtro de 0,22 micras y se carga en un recipiente de mezcla.
- 10 4. La mezcla de aceite se agrega a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento.
5. La mezcla se mezcla después con un mezclador de alto cizallamiento (Polytron PT3000) a ~10.000 rpm durante 5 minutos para obtener una emulsión gruesa.
6. A continuación se hace circular la mezcla a través de un homogeneizador de alta presión a 10.000 psi durante 5 ciclos. La temperatura del producto se controla a ~45 grados C.
- 15 7. La emulsión resultante de aceite en agua se enfría, el pH se ajusta a ~9-10, y después se transfiere a un recipiente de llenado.
8. La emulsión se filtra después con un filtro de 0,45 micras y se llena en recipientes bajo nitrógeno y se esteriliza en autoclave a 121 °C durante 20 minutos.
9. El pH final es ~8.

20 **Ejemplo 11. Preparación de la emulsión con base libre de clopidogrel**

<b>Fórmula 2</b>	<b>Cantidades:</b>
	<b>g</b>
base libre de clopidogrel	0,20 g
aceite de soja	10,0 g
lecitina de huevo	1,8
glicerina	2,25
Vitamina E	0,06
hidróxido de sodio	q,s, hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

Siga el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El pH final es ~8.

**Ejemplo 12. Preparación de la emulsión con base libre de clopidogrel**

<b>Fórmula 2</b>	<b>Cantidades:</b>
	<b>g</b>
base libre de clopidogrel	2,8 g
aceite de soja	0,17 g
lecitina de huevo	0,54
glicerina	2,25
hidróxido de sodio	q,s, hasta pH 9-10
Agua para inyecciones	hasta 100 g

25 Siga el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El pH final es ~8.

**Ejemplo 13. Caracterización de la distribución del tamaño de las gotas de emulsión por el calibrador NanoZeta: emulsiones de comparación hechas con base libre de clopidogrel y sal de bisulfato**

La emulsión obtenida de los Ejemplos 8 y 10 se ensayó para la distribución del tamaño de partícula. Se usó Malvern Zetasizer Nano-ZS ZEN3600 para medir la distribución del tamaño de gota de emulsión. La Figura 1 muestra el tamaño promedio de gota (intensidad promedio, nm) de las emulsiones preparadas con base libre de clopidogrel (Ejemplo 10) y bisulfato de clopidogrel (Ejemplo 8). La emulsión que usa base libre es estable en el autoclave, se congela y descongela y se almacena bajo refrigeración durante 1 año, mientras que la emulsión que usa bisulfato de clopidogrel mostró un cambio dramático en el tamaño de partícula después del autoclave y la congelación y descongelación.

#### **Ejemplo 14. Comparación de la estabilidad química entre la emulsión de la invención actual y el complejo SB-E-CD y HP-B-CD**

##### **Procedimiento HPLC**

Se usó un procedimiento de LC quiral para pruebas de impurezas y ensayos enantioespecíficos. Como fase estacionaria, se usó una columna ULTRON ES-OVM, 5  $\mu$ m (4,6 mm x 150 mm de id.). La fase móvil consistió en Fases Móviles: A, 1,36 g de fosfato de sodio monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O) en 1,0 L de agua purificada; B, acetonitrilo. Gradiente binario con flujo constante de 1,0 mL/min y tiempo de ejecución total de 18 minutos. El volumen de inyección 5-10  $\mu$ l y la detección UV se realizó a 220 nm.

Se encontró que las principales impurezas de degradación para la emulsión de clopidogrel de la presente invención eran impurezas C (Quiral R). La impureza de degradación hidrolítica A fue el degradante menor (<1,2 %) para el producto de emulsión, y no se observó ningún cambio significativo en la impureza A. Por lo tanto, la estabilidad química del producto de emulsión de la presente invención se controló con la impureza C (Figura 2). Los datos de estabilidad (Figura 3 y 4) de la emulsión con base libre mostraron mejor estabilidad que la solución de clopidogrel basada en ciclodextrina.

La Figura 3 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de S a R almacenada a 40 grados Celsius entre la emulsión de clopidogrel de la presente invención (Ejemplo 10) con respecto al complejo clopidogrel-HPBCD y SBECD a un pH de aproximadamente 8 (valor de la literatura de US20100292268).

La Figura 4 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de forma S a R cuando se almacena a 25 grados Celsius entre la emulsión de clopidogrel de la presente invención (Ejemplo 10) con respecto al complejo clopidogrel-HPBCD y SBECD a un pH de aproximadamente 8 (valor de la literatura de US20100292268).

#### **Ejemplo 15. Comparación de emulsiones de estabilidad química hechas con base libre de clopidogrel (Ejemplo 10) y sal de bisulfato (Ejemplo 8)**

Se siguió el procedimiento de HPLC descrito en el Ejemplo 14.

Los datos de estabilidad (Figura 5) de la emulsión usando una base libre de clopidogrel mostraron una mejor estabilidad que la preparada con sal de sulfato de clopidogrel.

La Figura 5 muestra la comparación del porcentaje de conversión quiral de clopidogrel de forma S a R cuando se almacena a 40 grados Celsius entre la emulsión preparada usando base libre (Ejemplo 10) con respecto a la emulsión preparada con sal de sulfato de clopidogrel (Ejemplo 8).

#### **Ejemplo 16. Sumario de estabilidad de la emulsión del Ejemplo 10**

Los datos de estabilidad en la Tabla 2 a continuación muestran que la emulsión del Ejemplo 10 es estable al menos durante 52 semanas cuando se almacena en refrigeración.

Tabla 2. Sumario de estabilidad del Ejemplo de emulsión 10

	Condiciones de estabilidad (~5 °C)				
Semanas	0	12	14	20	52
Impureza C	0	0,56 %	0,50 %	1,04 %	0,24 %
Tamaño de la gota(d50),nm	198,4	NT	NT	NT	198,1
pH	8,10	NT	NT	NT	6,18

#### **Ejemplo 17. Sumario de estabilidad de la emulsión del Ejemplo 6**

Los datos de estabilidad en las Tablas 3 y 4 a continuación muestran que la emulsión del ejemplo 6 es estable al menos durante 19 semanas cuando se almacena bajo refrigeración (~5 °C) o temperatura ambiente (~25 °C).

Tabla 3, Sumario de estabilidad del Ejemplo 6		
	Condiciones de estabilidad a ~25 °C	
semanas	0	19
Impureza C	0,10 %	0,90 %
Tamaño de la gota (D50), nm	191,7	207,6
pH	7,8	6,6
Tabla 4, Sumario de estabilidad del Ejemplo 6		
	Condiciones de estabilidad a ~5 °C	
semanas	0	19
Impureza C	0,10 %	0,14 %
Tamaño de la gota (D50), nm	192,0	193,0
pH	7,8	6,7

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable de emulsión de aceite en agua con gotas de aceite de tamaño nanométrico para administración parenteral u oral que comprende:
- 0,15 % a 10 % (p/v) de base libre de clopidogrel dispersada en una fase oleosa;
- 5 un tensioactivo y opcionalmente un cotensioactivo;
- una fase acuosa sustancialmente libre de clopidogrel;
- un agente de ajuste de pH; y
- en la que el tamaño medio de gota (intensidad promedio, nm) es preferentemente de 100-500 nm, y con mayor preferencia de 100-300 nm.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente quelante, un antioxidante, un agente osmótico, un conservante, un agente de suspensión y un agente tamponante.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición contiene no más del 1,2 % de ácido [(+)-(S)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acético (impureza A), no más del 1,5 % de (-)-(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acetato de metilo (impureza C), y en la que el pH de la composición es mayor que 5,5 y con mayor preferencia entre 5,5 y 10.
- 15 4. La composición de la reivindicación 1, en la que la fase oleosa es aproximadamente del 5 al 30 % (p/v) de la composición y opcionalmente seleccionada del grupo de aceites de calidad farmacéutica que consisten en triglicéridos tales como aceite de soja, aceite de semilla de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de pescado, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de maní, aceite de maíz y triglicéridos de cadena media, o una mezcla de los mismos.
- 20 5. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 0,1-10 % (p/v) en peso de base libre de clopidogrel y con mayor preferencia 0,15-3 % (p/v) en peso de base libre de clopidogrel.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el peso total del tensioactivo y el cotensioactivo opcional es del 0,5-6 % (p/v) de la composición.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1 que comprende 0,5-5,5 % (p/v) del tensioactivo y 0-0,5 % (p/v) del cotensioactivo opcional; en la que el tensioactivo se selecciona del grupo de tensioactivos farmacéuticamente aceptables, que consiste en fosfolípidos extraídos de yema de huevo o soja, fosfatidilcolinas sintéticas o fosfatidilcolinas purificadas de origen vegetal, derivados de fosfolípidos hidrogenados, tensioactivos no iónicos tales como poloxámeros (por ejemplo, Poloxámero 188 y 407), poloxaminas, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán o ésteres de ácido graso de sorbitán, tensioactivos iónicos tales como ácido cólico y ácido desoxicólico y derivados o sales tensioactivos; y el cotensioactivo opcional se selecciona del grupo que consiste en ácido oleico, oleato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, ácido desoxicólico, colato de desoxisodio y una mezcla de los mismos.
- 30 8. La composición de la reivindicación 1, que comprende 0,6-2,4 % (p/v) de tensioactivo y 0,0- 0,5 % (p/v) del cotensioactivo opcional; en la que el tensioactivo es lecitina de huevo y el tensioactivo cotensioactivo es ácido oleico u oleico sódico.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende 0,15-3 % (p/v) de base libre de clopidogrel; 10-20 % (p/v) de aceite de soja; 1,2-1,8 % (p/v) de lecitina de huevo; 2,25 % (p/v) de glicerol, hidróxido de sodio y agua.
- 40 10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica estable de emulsión de aceite/agua con gotas de aceite de tamaño nanométrico para administración parenteral u oral, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 45 a) preparar una fase oleosa que comprende clopidogrel mediante la dispersión de la base libre de clopidogrel en un portador oleoso;
- b) preparar una fase acuosa que comprende agua y un agente de ajuste de pH;
- c) incorporar un tensioactivo u opcionalmente un cotensioactivo en la fase oleosa o en la fase acuosa;
- d) dispersar la fase oleosa en la fase acuosa para formar una emulsión gruesa y ajustar el pH a aproximadamente 9;

e) formar una emulsión final sonicando u homogeneizando a alta presión la emulsión de la etapa d), y ajustar el pH entre 5,5 y 10 y con mayor preferencia entre 7 y 10;

f) filtrar la emulsión final; y

5 g) controlar la carga biológica o la esterilidad del producto mediante un procedimiento aséptico o una esterilización terminal.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la base libre de clopidogrel se obtiene convirtiendo la sal de clopidogrel en base libre y separando el contraión de la base libre.

12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la base libre de clopidogrel se proporciona como una premezcla de base libre-portador oleoso.

10 13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el portador oleoso es aceite de soja, aceite de pescado, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, o una mezcla de los mismos, y el tensioactivo es lecitina de huevo.

14. Una composición de la reivindicación 1 para su uso en un tratamiento de un paciente que necesita una sola dosis alta de clopidogrel.

15 15. La composición de la reivindicación 14, para el uso de la reivindicación 14, en la que la dosis única de la composición contiene no más de 1,2 % de ácido [(+)-(S)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-acético (impureza A), no más del 1,5 % de (-)-(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5 (4H)-acetato de metilo (impureza C).

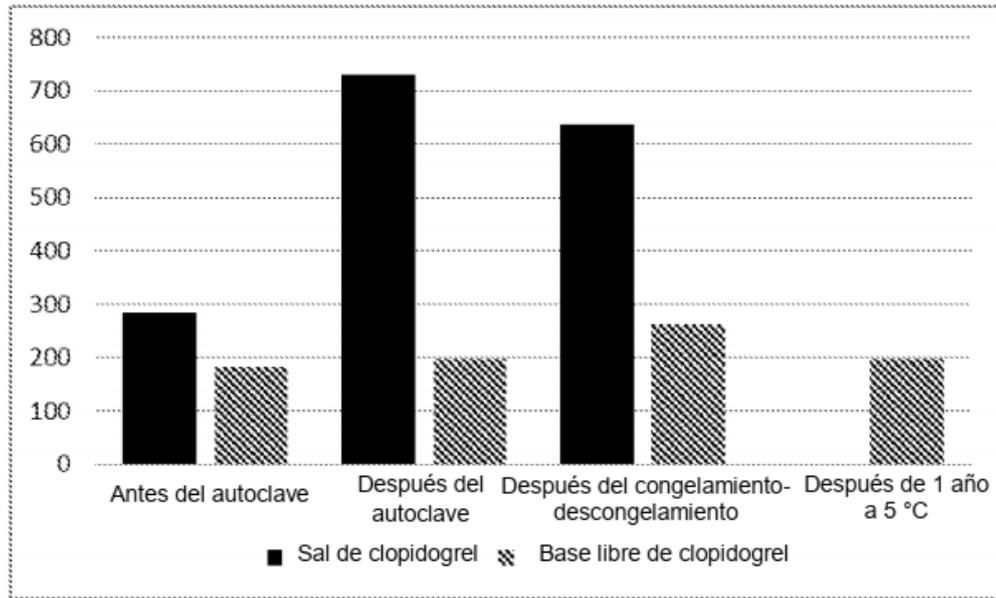


FIGURA 1

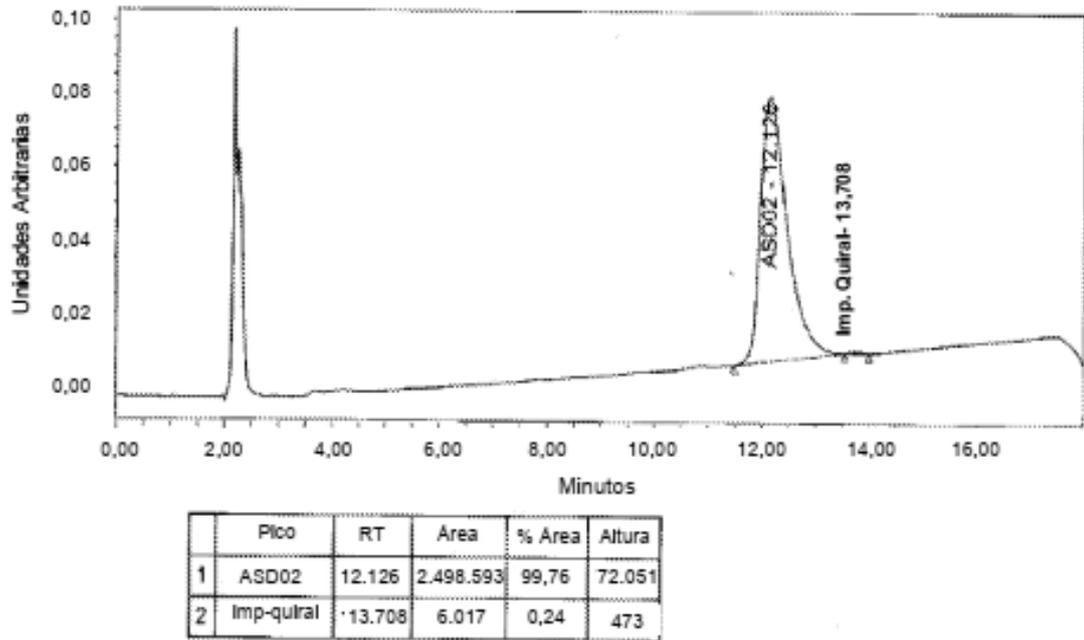


FIGURA 2

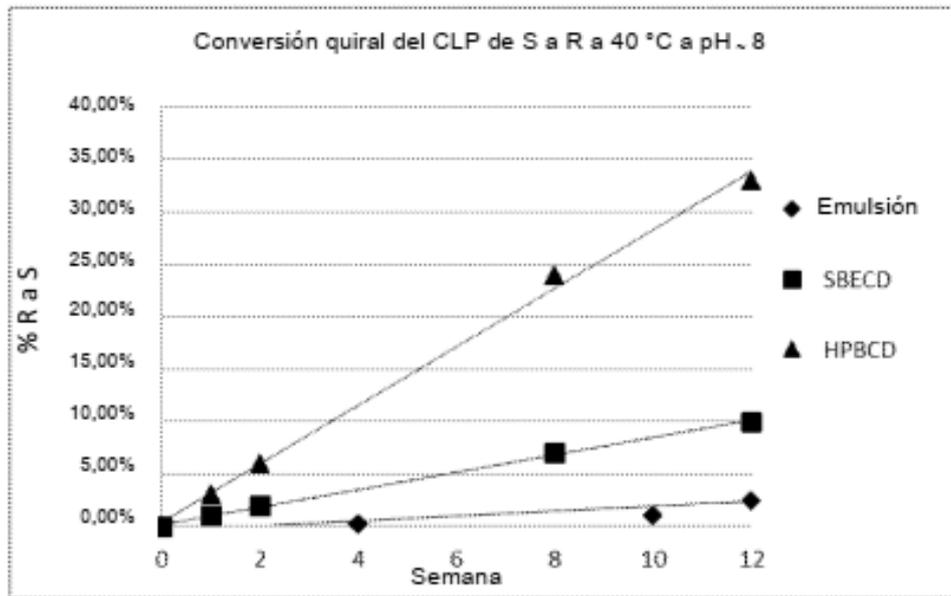


FIGURA 3

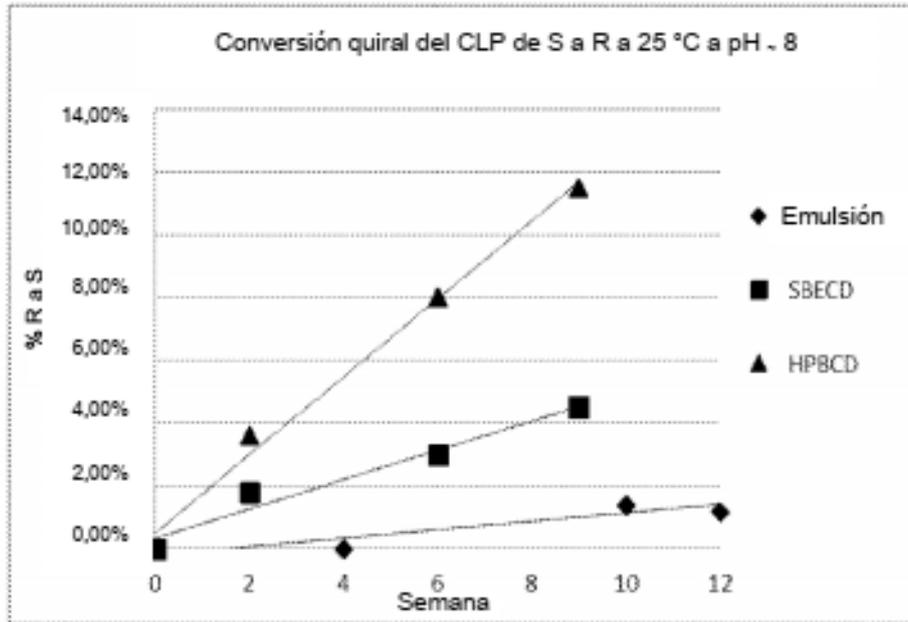


FIGURA 4

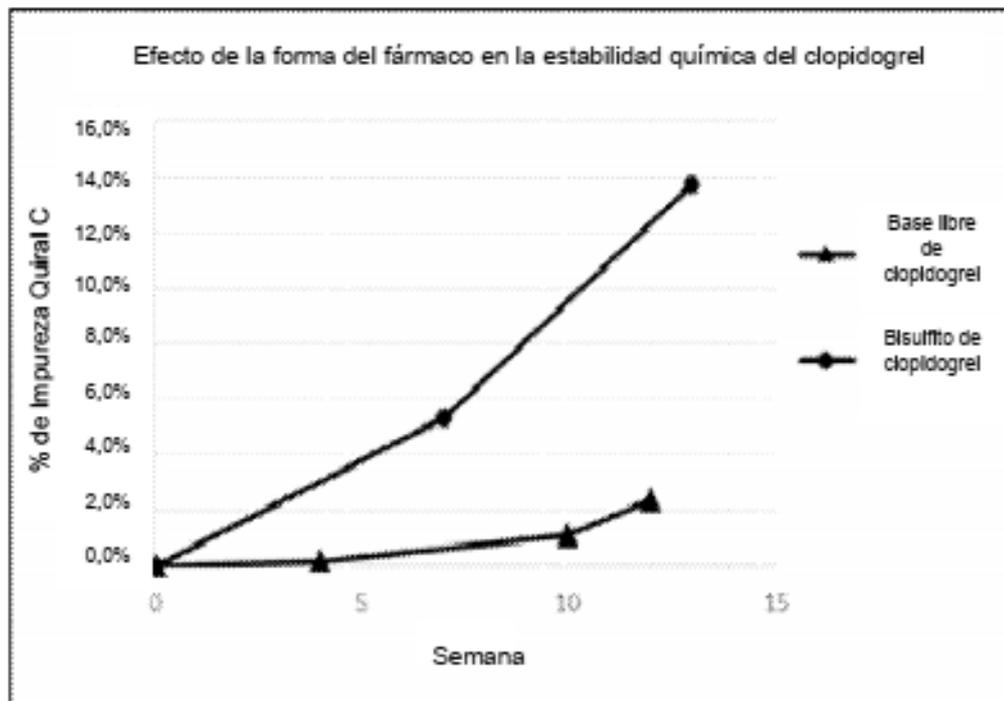


FIGURA 5

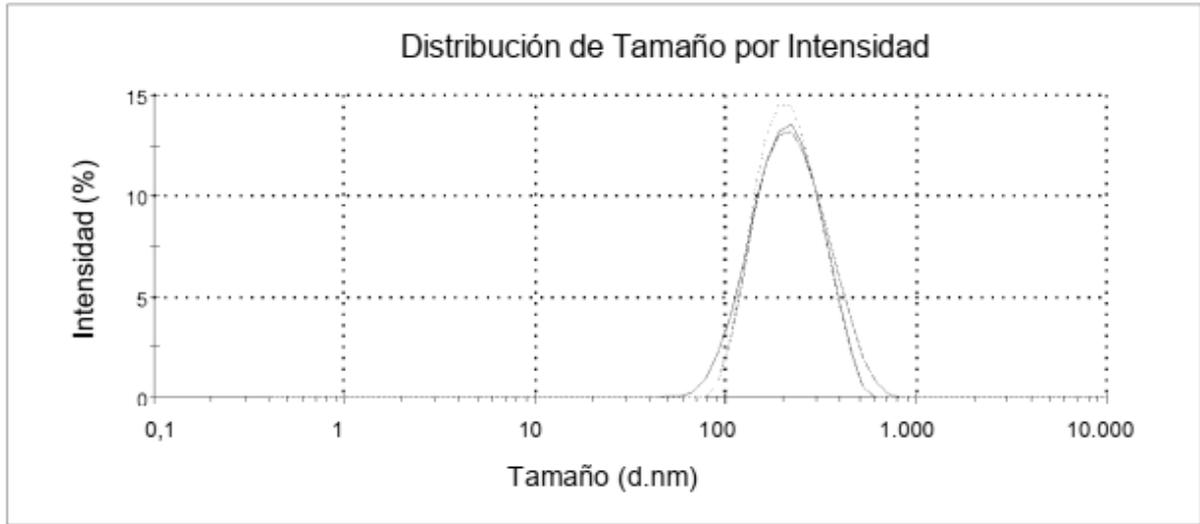


FIGURA 6