

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPRESIDO FARMACEUTICO QUE COMPRENDE ACIDO ACETILSALICILICO Y CLOPIDOGREL

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	SANOFI	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:	54 rue La Boétie, 75008 Paris, FRANCIA	Domicilio/País de constitución:	FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 1044012-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	SANOFI	NN	1044012

4 Datos del Inventor

Nombre:		JEAN-FRANCOIS BRENNE		Dirección Electrónica:		sic@castellanosyco.co	
Dirección:		c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA		Domicilio/País de constitución:		FRANCIA - PARIS - PARIS	
Identificación:							
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA					
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT					
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica					
Número:		-					
5 Inventor(es)							
Apellidos - Nombres				Domicilio			
1. BRENNE JEAN-FRANCOIS				FRANCIA			
2. CALLIGARIS FRÉDÉRIQUE				FRANCIA			
3. DASTE GEORGES				FRANCIA			
4. EDELINE-BERLEMONT JULIE				FRANCIA			
5. FONTAINE NICOLAS				FRANCIA			
6 Datos Inventor(es)							
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad		Dirección	
1. FRANCIA		PARIS		PARIS		c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA	
2. FRANCIA		PARIS		PARIS		c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boetie, F-75008 Paris, FRANCIA	

3.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA
4.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA
5.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:		CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 39779654-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/066110	Fecha Solicitud:	25/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/014766	Fecha Publicacion:	05/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen FRANCIA	Codigo del país FR	(31) No. Solicitud PCT/FR2013/051874	(32) Fecha _ 02/08/2013
10	Reivindicaciones			

	Número reivindicaciones:	13	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

**COMPRIMIDO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Y CLOPIDOGREL**

La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que contiene una
5 combinación de ingredientes activos con actividad inhibidora de la agregación plaquetaria,
que consiste en ácido acetilsalicílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
en clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

Sin embargo, ninguna de las formas farmacéuticas descritas en dicha solicitud hace
15 posible minimizar las posibles lesiones gástricas que pueden ser causadas por la ingestión
de aspirina.

Se ha comprobado que es útil y ventajoso tener una forma farmacéutica unitaria
administrable por vía oral que contiene estos dos ingredientes activos y que protege la
mucosa gástrica. De hecho, resulta frecuente que se presente una particular sensibilidad a
20 la aspirina por una parte de la población, para la que es preferible que la aspirina se
comercialice en una forma que no sea agresiva para la mucosa gástrica.

El trabajo de los autores de esta invención hizo posible producir dicha forma
farmacéutica.

La invención se refiere por tanto a un comprimido farmacéutico que comprende un
25 núcleo y una capa externa, comprendiendo el núcleo ácido acetilsalicílico o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables y comprendiendo la capa externa clopidogrel o una de sus
sales farmacéuticamente aceptables, estando separado el núcleo de la capa externa por un
recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos
capas aislantes, comprendiendo la capa gastrorresistente al menos un polímero
30 gastrorresistente y al menos 40 % en peso de talco, con respecto al peso del polímero
gastrorresistente.

El comprimido según la invención tiene los mismos efectos terapéuticos que el comprimido descrito en la solicitud WO 00/66130, mientras que al mismo tiempo tiene propiedades de gastrorresistencia a la aspirina para proteger a la población que presenta una particular sensibilidad a la aspirina. Inesperadamente, el comprimido según la invención presenta también mejor estabilidad. En particular, como se detalla en el ejemplo 3, el comprimido según la invención se puede almacenar durante 36 meses, sin aplicar condiciones particulares de conservación.

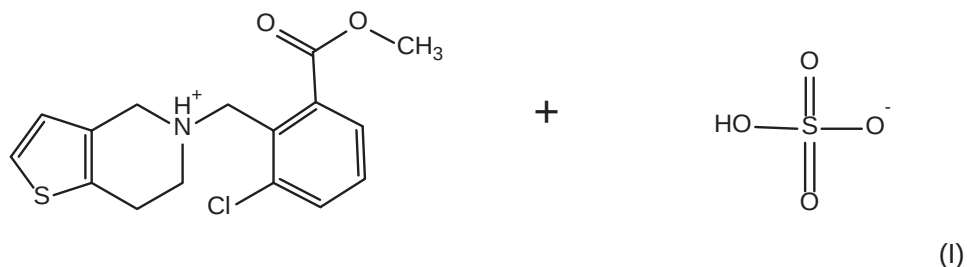
Se debe observar que, en el contexto de la presente solicitud, y a menos que se estipule otra cosa, los intervalos de los valores indicados se entiende que incluyen los límites.

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

En particular, un comprimido tiene las siguientes ventajas:

- es muy resistente y permite una manipulación fácil,
- la dosis de los ingredientes activos en un comprimido es muy precisa,
- a diferencia del polvo, la toma de un comprimido no requiere una dispersión previa en agua,
- la forma de comprimido permite la introducción de una gran cantidad de ingredientes activos en un volumen limitado, y, finalmente,
- la producción industrial de comprimidos se puede llevar a cabo con altos rendimientos.

En los comprimidos según la invención, el ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está preferiblemente presente en su forma ácida y más preferiblemente con almidón, mientras que el clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente preferiblemente en la forma de hidrogenosulfato de clopidogrel de la fórmula I que sigue:



y más preferiblemente en la forma polimórfica II. La forma II de hidrogenosulfato de clopidogrel y un procedimiento para obtener esta forma están más particularmente descritos en la solicitud WO 99/65915.

5 El término "recubrimiento" quiere significar la aplicación de una capa a toda la superficie del núcleo. En particular, para el recubrimiento de tres capas según la invención, cada capa que forma este recubrimiento se aplica a toda la superficie del núcleo, llevando dicho núcleo opcionalmente una primera capa (capa interna aislante) y opcionalmente una segunda capa (capa gastrorresistente).

10 El término "capa aislante" quiere significar una capa que hace posible evitar el contacto directo entre dos componentes del comprimido. Más particularmente, el comprimido según la invención comprende dos capas aislantes, la capa interna aislante que hace posible evitar el contacto directo entre el núcleo y la capa gastrorresistente, y la capa externa aislante que hace posible evitar el contacto directo entre la capa gastrorresistente y la capa externa. Aún más particularmente, la capa interna aislante hace posible proteger la
15 capa gastrorresistente de los ingredientes ácidos contenidos en el núcleo (ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), y la capa externa aislante hace posible proteger la capa gastrorresistente de los ingredientes ácidos contenidos en la capa externa (clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables).

20 Las dos capas aislantes según la invención comprenden un agente formador de película que forma una barrera entre dos componentes que tienen diferente pH. Dichos agentes formadores de película son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden mencionar, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (copovidona) y resina shellac. Preferiblemente, el agente formador de
25 película es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y/o alcohol polivinílico, más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa y aún más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad.

De forma ventajosa, la capa aislante comprende un agente formador de película en

combinación con un polietilenglicol, preferiblemente PEG 6000. La adición de polietilenglicol puede mejorar la calidad de la capa aislante. Como se detallará más adelante, el comprimido según la invención se obtiene mediante una doble compresión, cuya etapa es capaz de dañar el recubrimiento de tres capas y/o de hacer que el comprimido pierda su propiedad o propiedades de gastrorresistencia en el estómago (al pH del estómago) y/o de disolución en el intestino (al pH intestinal).

En particular, la capa aislante carece de dióxido de titanio.

Se debe observar que las capas aislantes interna y externa pueden tener una composición química idéntica o diferente y/o un espesor idéntico o diferente.

El término "capa gastrorresistente" quiere significar por lo tanto una capa que comprende al menos un polímero gastrorresistente. Los polímeros gastrorresistentes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos polímeros se disuelven solamente a un pH superior a 5,5 y hacen que sea posible proteger el entorno gástrico del ingrediente o de la composición que ellos recubren, en concreto, en el caso presente, del ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables contenidos en el núcleo. Este ingrediente o composición es liberada finalmente sólo en el duodeno.

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

Más preferiblemente, se utiliza Eudragit L 30 D-55 por su facilidad de utilización. De hecho, la suspensión del copolímero se pulveriza fácilmente sobre el núcleo, y después se seca.

Eudragit L 30 D-55 es una dispersión acuosa al 30 % en peso de copolímero seco de ácido metacrílico y de acrilato de etilo que tiene un peso molecular medio de 250.000 y una relación de grupo carboxilo/grupo éster aproximadamente igual a 1:1, que comprende también 0,7 % en peso de laurilsulfato de sodio y 2,3 % en peso de polisorbato 80 (conocido también como monooleato de polioxietileno (20) o monooleato de polioxietilen-sorbitán 80), expresándose el contenido de laurilsulfato de sodio y polisorbato 80 con respecto al peso de sólidos del copolímero.

La capa gastrorresistente comprende también al menos el 40 % en peso de talco, con respecto al peso de polímero gastrorresistente. Más particularmente, el porcentaje en

peso de talco se da con respecto al peso seco de polímero gastrorresistente.

Preferiblemente, la capa gastrorresistente comprende de 40 % a 150 %, más preferiblemente de 45 % a 105 % en peso de talco, con respecto al peso seco de polímero gastrorresistente. Estos contenidos en talco hacen posible que se obtenga un comprimido que tiene una capa gastrorresistente intacta. El término "intacta" quiere significar una capa gastrorresistente que no ha sido dañada por la etapa de doble compresión, que no presenta ninguna grieta y que es resistente al ensayo de disgregación en medio ácido (a un pH=1,2), tal como el que se describe más rigurosamente en el ejemplo 2.

La capa gastrorresistente puede comprender también ventajosamente un plastificante. Preferiblemente, el plastificante es citrato de trietilo o citrato de trietilacetilo, más preferiblemente citrato de trietilo.

Una composición preferida de la capa gastrorresistente, después de secado, según la invención se indica a continuación:

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

siendo dados estos porcentajes en peso con respecto al peso total seco de la capa gastrorresistente.

A continuación se indica, a modo de ejemplo, una composición de la capa gastrorresistente, después de secada, cuando comprende aproximadamente 50 % en peso de talco, con respecto al peso seco de polímero gastrorresistente:

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

siendo dados los porcentajes en peso con respecto al peso total seco de la capa gastrorresistente.

Desde el punto de vista de su estructura, el comprimido es un comprimido con núcleo. El núcleo está centrado en el comprimido y tiene una forma idéntica o similar a la del comprimido. Estos parámetros pueden hacer posible que se contribuya a preservar la integridad del recubrimiento de tres capas durante la doble compresión llevada a cabo para

preparar el comprimido.

El comprimido según la invención tiene un volumen inferior a 500 mm^3 , preferiblemente inferior a 450 mm^3 y más preferiblemente inferior a 420 mm^3 .

5 Se deberá observar que, en virtud de la invención, es posible obtener un comprimido de pequeño tamaño. De hecho, una solución fácil para mantener la integridad de la capa gastrorresistente podría haber sido aumentar el tamaño del comprimido con el fin de minimizar el impacto de la doble compresión sobre la capa gastrorresistente. Sin embargo, dicha solución habría dado como resultado una menor comodidad del paciente al ingerir el comprimido, debido a su gran tamaño.

10 El término "comprimido" pretende significar no sólo comprimidos no recubiertos, sino también comprimidos recubiertos con película. El término "no recubierto" pretende significar el comprimido que carece de cualquier recubrimiento de película aplicado a la capa externa.

De forma ventajosa, el comprimido no recubierto es de aproximadamente 390 mm^3 .

15 Según una realización, el comprimido no recubierto tiene en general una forma cilíndrica, con una cara superior e inferior convexa, un radio inferior a 5,7 mm, preferiblemente entre 5,5 y 5,6 mm, y un espesor máximo de 5,9 mm, preferiblemente inferior a 5,8 mm.

Una vez que se ha aplicado el recubrimiento de película a la capa externa del comprimido, el volumen del comprimido recubierto con película es de aproximadamente 410 a 420 mm^3 . El comprimido recubierto con película aún tiene un radio inferior a 5,7 mm, preferiblemente entre 5,55 y 5,65 mm, y un espesor máximo de 6,1 mm, preferiblemente inferior a 6,0 mm.

Esta geometría del comprimido permite que dicho comprimido sea ingerido fácilmente por el paciente.

25 Con respecto al peso, el comprimido no recubierto tiene un peso entre 455 y 570 mg, preferiblemente entre 485-540 mg, y una vez que el recubrimiento de película ha sido aplicado a la capa externa, el peso del comprimido recubierto con película es aproximadamente 480-600 mg, más preferiblemente 510-570 mg.

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

El comprimido según la invención es capaz de liberar in vitro:

- al menos 70 %, preferiblemente 75 %, más preferiblemente 80 % y aún más preferiblemente 85 % en peso de clopidogrel o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.3 "Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas", a lo largo de 30 min mientras que al mismo tiempo libera como máximo el 10 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de 120 min, después

- al menos 65 %, preferiblemente 70 %, más preferiblemente 75 % y aún más preferiblemente 80 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de una solución tamponada a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.3 "Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas", a lo largo de 90 min.

Alternativamente, el comprimido según la invención es capaz de liberar in vitro:

- al menos 70 %, preferiblemente 75 %, más preferiblemente 80 % y aún más preferiblemente 85 % en peso de clopidogrel o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (U.S.P.) 711 "Disolución", a lo largo de 30 minutos, mientras que al mismo tiempo libera como máximo el 10 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de 120 min, después

- al menos 65 %, preferiblemente 70 %, más preferiblemente 75 % y aún más preferiblemente 80 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (U.S.P.) 711 "Disolución", a lo largo de 90 min.

Alternativamente, el comprimido según la invención es capaz de liberar in vitro:

- al menos 70 %, preferiblemente 75 %, más preferiblemente 80 % y aún más preferiblemente 85 % en peso de clopidogrel o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Japonesa 6.10 "Ensayo

de disolución", a lo largo de 30 min mientras que al mismo tiempo libera como máximo el 10 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de 120 min, después

5 - al menos 65 %, preferiblemente 70 %, más preferiblemente 75 % y aún más preferiblemente 80 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", a lo largo de 90 min.

10 En la presente solicitud, cualquier referencia a la farmacopea de un país se entiende que es una referencia a la farmacopea oficial del país en la fecha de presentación de la presente solicitud.

Desde un punto de vista práctico, los dos ensayos de disolución indicados antes se llevan a cabo de forma sucesiva con el mismo comprimido no recubierto. En particular, el comprimido que ha pasado el primer ensayo de disolución realizado en el primer medio de disolución a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2 se recupera después de 120 min y se sumerge en el segundo medio de disolución a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8 con el fin de llevar a cabo el segundo ensayo de disolución.

20 Las valoraciones de clopidogrel y de ácido acetilsalicílico en los diferentes medios de disolución se realizan mediante cromatografía en fase líquida, por ejemplo según una metodología de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.2.29 "Cromatografía de líquidos" o de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (U.S.P.) 621 "Cromatografía" o de acuerdo con la Farmacopea Japonesa 2.01 "Cromatografía de líquidos".

25 Más particularmente, el comprimido según la invención presenta perfiles de disolución similares a los de un comprimido de Plavix® 75 mg y a los de un comprimido de 100 mg de aspirina gastrorresistente, que se comercializan en Japón. Más particularmente, el perfil de disolución del clopidogrel contenido en el comprimido según la invención cumple las especificaciones indicadas en la monografía de comprimidos de clopidogrel de la Farmacopea de Estados Unidos (USP Monografías: Clopidogrel comprimidos).

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

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

aspirina con almidón).

Según una realización preferida, el núcleo tiene una formulación que permite su compresión directa. De forma ventajosa, el núcleo comprende aspirina con almidón, un agente de fluidez (por ejemplo, sílice coloidal anhidra), un agente de carga (ejemplo, 5 celulosa microcristalina) y un lubricante (por ejemplo, ácido esteárico). La adición del agente de carga y más particularmente de la celulosa microcristalina al núcleo hace posible mejorar la compresibilidad del núcleo con vistas a las posteriores etapas de recubrimiento de tres capas y de doble compresión.

Asimismo, la capa externa de clopidogrel tiene una formulación adecuada para la 10 conformación de la misma por compresión. De forma ventajosa, comprende hidrogenosulfato de clopidogrel, al menos un agente de carga (por ejemplo, lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, preferiblemente almidón parcialmente pregelatinizado, y/o celulosa microcristalina), un agente disgregante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, preferiblemente 15 hidroxipropilcelulosa débilmente sustituida), un aglutinante (por ejemplo, PEG en forma de polvo), un antioxidante (por ejemplo, alfa-tocoferol), y al menos un lubricante (por ejemplo, aceite de ricino y/o un éster de sacarosa, preferiblemente ésteres de sacarosa de ácidos grasos).

El comprimido según la invención puede comprender también un recubrimiento de película. De forma ventajosa, el recubrimiento de película está compuesto de cuatro capas 20 sucesivas:

- una primera capa de unión,
- una segunda capa, una de cuyas funciones es proteger al clopidogrel de la luz,
- una tercera capa para obtener un aspecto de superficie lisa y que es capaz de recibir marcas impresas opcionales, y
- 25 - una cuarta capa destinada a facilitar el deslizamiento del comprimido durante su manipulación.

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

La invención se refiere también a un procedimiento para fabricar un comprimido 30 según la invención, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- (i) preparar un núcleo que comprende ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

(ii) recubrir el núcleo, para obtener de este modo un núcleo recubierto, con un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aisladas,

5 (iii) recubrir por compresión el núcleo recubierto obtenido en la etapa (ii) con el polvo que comprende el clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para obtener de este modo un comprimido.

De forma ventajosa, se prepara el núcleo por compresión directa de los ingredientes que lo componen. Estos ingredientes se han detallado antes más particularmente. De forma ventajosa, la compresión del núcleo se realiza con una fuerza de compresión que varía de 10 10 a 25 kN, preferiblemente de 14 a 20 kN.

De la misma manera, la composición de las capas del recubrimiento de tres capas se ha detallado antes.

El recubrimiento de tres capas de la etapa (ii) se realiza por medio de tres etapas de recubrimiento sucesivas. Cada operación de recubrimiento se realiza preparando una 15 solución o dispersión acuosa de la mezcla de ingredientes que forman cada una de las capas (capa interna aislante, capa gastrorresistente, capa externa aislante) y pulverizando dicha solución o dispersión bajo una corriente de aire caliente con el fin de dejar que se evapore el agua contenida en la solución o dispersión acuosa. Se obtiene de este modo la deposición de una película seca sobre los núcleos, siendo recubiertos dichos núcleos 20 opcionalmente con una primera capa y opcionalmente con una segunda capa. Entre cada capa se hace una pausa que permita que se seque la capa depositada.

De forma ventajosa, el núcleo que lleva una primera capa aislante (capa interna aislante) se recubre con una cantidad de capa gastrorresistente que representa al menos el 20 % en peso del peso total del núcleo, siendo dados los pesos después de secado. 25 Preferiblemente, la cantidad de capa gastrorresistente representa de 20 % a 28 % en peso y más preferiblemente de 22 % a 26 % en peso del peso total del núcleo.

La etapa (iii) se destina al recubrimiento del núcleo con clopidogrel polvo. El clopidogrel polvo se obtiene mezclando clopidogrel gránulos (obtenido mediante el procedimiento de fusión caliente) con excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La compresión realizada en la etapa (iii) con el fin de recubrir el núcleo es de hecho una etapa de doble compresión. La última se lleva a cabo en realidad en dos subetapas:

- una compresión intermedia del núcleo recubierto con una primera parte del

clopidogrel polvo con el fin de obtener un pre-comprimido, después

- una compresión final del pre-comprimido con la otra parte del clopidogrel polvo.

De forma ventajosa, la relación del peso de la primera parte del clopidogrel polvo al peso de la otra parte (o parte complementaria) del clopidogrel polvo está entre 1,05 y 1,19.

5 Parece que este parámetro hace posible la contribución para no deteriorar la gastrorresistencia del núcleo. Por ejemplo, para un comprimido no recubierto de aproximadamente 510 a 515 mg, la compresión intermedia se realiza con aproximadamente 185 (+/-5) mg de clopidogrel polvo, y se añaden después aproximadamente 165 (+/-5) mg de clopidogrel polvo a la compresión final.

10 Se debe observar que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión intermedia es inferior a la fuerza de compresión aplicada durante la compresión final.

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

15 La doble compresión se detalla más rigurosamente en el ejemplo 1 "Preparación del comprimido" con referencia a las Figuras 3 a 7. Esta tecnología de doble compresión se conoce también como "comprimido en comprimido" o "comprimido con núcleo".

Preferiblemente, esta doble compresión se lleva a cabo utilizando una máquina de comprimir rotativa de doble núcleo.

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

Según una realización preferente, el procedimiento de fabricación comprende también una etapa de recubrimiento de película. De forma ventajosa, el recubrimiento de película comprende cuatro capas sucesivas, siendo depositadas las tres primeras capas
25 (capa de unión, capa protectora y capa de aspecto superficial) por pulverización, y la capa final (capa de deslizamiento) por espolvoreo. Este recubrimiento de película se detalla más rigurosamente en el ejemplo 1 que sigue.

La invención se dirige también a los comprimidos según la invención, para uso en el tratamiento de una condición patológica inducida por agregación plaquetaria, incluyendo
30 angina estable o inestable, trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, por ejemplo trastornos tromboembólicos asociados con aterosclerosis y con diabetes, tales como angina inestable, ictus, restenosis post-angioplastia, endarterectomía o la inserción de

prótesis endovasculares metálicas, o trastornos tromboembólicos asociados con la re-trombosis post-trombolisis, con el infarto, con la demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis, con fibrilación auricular, o también durante el uso de prótesis vasculares, de derivaciones aortocoronarias, o también durante la radioterapia con el fin de reducir los efectos secundarios de la misma.

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

- La Figura 1 es una vista seccional esquemática de un comprimido 1 según la invención,
- 10 - La Figura 2 es una vista ampliada del detalle A de la Figura 1 que representa el recubrimiento 4 de tres capas que separa el núcleo 2 de la capa 3 externa,
- La Figura 3 es una vista seccional parcial esquemática de una unidad de compresión de una máquina de producción de comprimidos, después de una primera etapa de llenado con una parte del polvo destinado a formar la capa
- 15 externa 3,
- La Figura 4 es una vista análoga a la de la Figura 3, después del posicionamiento de un núcleo 8 recubierto,
- La Figura 5 es una vista análoga a la de las Figuras 3 y 4, durante una etapa de compresión intermedia,
- 20 - La Figura 6 es una vista análoga a la de las Figuras 3 a 5, después de la adición de la otra parte del polvo destinado a formar la capa 3 externa,
- La Figura 7 es una vista análoga a la de las Figuras 3 y 6, durante una etapa de compresión final,
- La Figura 8 muestra la media de los perfiles de disolución de un comprimido no
- 25 recubierto 1 según la invención que comprende una capa 4b gastrorresistente que comprende 25 %, 50 % o 100 % en peso de talco, con respecto al peso del polímero gastrorresistente, mostrando la Figura 8a los perfiles de disolución de la capa externa de clopidogrel polvo en el primer medio de disolución a un pH=1,2, mostrando la Figura 8b los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el
- 30 primer medio de disolución a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2, y mostrando la Figura 8c los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el segundo medio de disolución a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8.

Ejemplo 1: Comprimido según la invención

a. Composición del comprimido 1 según la invención

Los porcentajes de los ingredientes que siguen se expresan, a menos que se indique otra cosa, en peso seco con respecto al peso seco total del comprimido que los contiene, como corresponda.

- **Composición del comprimido 2 que comprende aspirina**

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

5

- **Composición de la capa 3 externa que comprende clopidogrel**

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

- **Composición del recubrimiento 4 de tres capas**

- **capa 4a interna aislante**

Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Hidroxipropilmetilcelulosa	Hipromelosa 6 mPa.s	2,968

	EP/USP/JP	
PEG 6000	Macrogol 6000P	0,742
Peso de la capa interna aislante		3,710

- **capa 4b gastrorresistente**

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

- **capa 4c externa aislante**

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

5

Peso del comprimido no recubierto: 512,684 mg

- **Composición del recubrimiento de película 5 (cuatro capas)**

	Ingrediente	Marca	mg/comprimido
Primera capa	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hipromelosa 6 mPa.s EP/USP/JP	5,525
	Talco		0,825
Segunda capa	Dióxido de titanio		4,735
	PEG 6000	Macrogol 6000P	3,157
	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hipromelosa 6 mPa.s EP/USP/JP	10,276

	Talco		1,543
	Mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de silicio	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0,039
Tercera capa	Hidroxipropilmetilcelulosa	Hipromelosa 6 mPa.s EP/USP/JP	0,740
	PEG 6000	Macrogol 6000P	0,151
	Mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de silicio	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0,002
Cuarta capa	Cera carnauba		0,003
	Talco		0,004
	Peso del recubrimiento de película		27,000

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

b. Estructura del comprimido 1 según la invención

En la Figura 1 se representa una vista seccional esquemática de un comprimido 1 según la invención. Usualmente, el comprimido 1 tiene en general una forma cilíndrica y comprende, dos caras opuestas, superior e inferior, de forma convexa.

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

El conjunto compuesto del núcleo 2 y del recubrimiento 4 de tres capas forma el núcleo 8 recubierto. El recubrimiento 4 de tres capas se detalla más rigurosamente en la Figura 2 descrita más adelante.

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

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

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

5 Según una realización preferente, presentada en la Figura 1, el recubrimiento de película 5 está compuesto de las siguientes cuatro capas, indicadas de dentro a fuera del comprimido 1:

- una primera capa de unión,
- una segunda capa, una de cuyas funciones es proteger al clopidogrel de la luz,
- 10 - una tercera capa para obtener un aspecto de superficie lisa y que es capaz de recibir marcas impresas opcionales, y
- una cuarta capa destinada a facilitar el deslizamiento del comprimido durante su manipulación (en particular, durante las operaciones de impresión, empaquetado e ingestión).

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

En la Figura 2 se representa una vista ampliada del detalle A de la Figura 1 que representa el recubrimiento 4 de tres capas que separa el núcleo 2 de la capa 3 externa. El recubrimiento de tres capas está compuesto de las tres capas siguientes, indicadas de
20 dentro a fuera del comprimido 1:

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

La capa 4a interna aislante y la capa 4c externa aislante pueden tener una
25 composición química idéntica o diferente y/o un espesor idéntico o diferente. Preferiblemente, y como se indica en la Figura 2, las capas 4a y 4c aislantes tienen un espesor que es menor que el de la capa 4b gastrorresistente.

c. Procedimiento general para fabricar el comprimido según la invención

Para la descripción completa del procedimiento para fabricar el comprimido según la
30 invención que se da más adelante, las cantidades de cada uno de los ingredientes son, a menos que se indique otra cosa, las indicadas en las tablas de composición dadas en el

punto a) de este ejemplo. Se debe observar que estas cantidades se expresan en peso (miligramos) de cada uno de los ingredientes por comprimido (mg/comprimido).

Más particularmente, los ingredientes y las cantidades indicadas en el punto a) no tienen en cuenta los disolventes (tales como agua o un alcohol) utilizados para realizar el procedimiento. Por consiguiente, cuando el procedimiento de fabricación descrito en esta memoria requiere el uso de un disolvente, la cantidad de disolvente se indica específicamente, en mg/comprimido.

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

El procedimiento para preparar el clopidogrel polvo comprende una etapa de preparación de clopidogrel gránulos, obtenido mediante granulación por fusión en caliente.

El término "granulación por fusión en caliente" significa en general la aglomeración de varios ingredientes, introducidos en la forma de partículas, y alguna de las cuales se funden en caliente, en la forma de gránulos. Esta aglomeración de los ingredientes se realiza mezclando y calentando a una temperatura que permite que los ingredientes para fusión en caliente fundan, y después la mezcla calentada de ingredientes se enfría mientras se agita, con el fin de obtener gránulos. Si uno (o más) de los ingredientes sometidos a granulación por fusión en caliente están ya en la forma de gránulos, el tamaño de los gránulos que resultan de la granulación por fusión en caliente será mayor que el de los gránulos de los ingredientes iniciales.

La formación de clopidogrel gránulos generalmente va seguida por la mezcla con varios excipientes para formar de este modo el clopidogrel polvo.

Más particularmente, el clopidogrel polvo, cuya composición se describe en el punto a) anterior, se prepara según el siguiente procedimiento:

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

Preparación del núcleo 2 de aspirina

El núcleo 2 que comprende aspirina se prepara por compresión directa de los ingredientes que lo componen.

Más particularmente, el núcleo de aspirina, cuya composición se describe en el punto
5 a) anterior, se prepara según el siguiente procedimiento:

Se mezclan la aspirina con almidón, el ácido esteárico, la sílice coloidal anhidra y la celulosa microcristalina y después se comprimen utilizando una máquina de comprimir rotativa equipada con matrices de 7 mm de diámetro y con punzones superiores e inferiores de 7 mm de diámetro y con un radio de curvatura de 10 mm.

10 Recubrimiento 4 de tres capas del núcleo 2 de aspirina

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

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

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

- Deposición de la capa 4a interna aislante :

25 Verter la hidroxipropilmetilcelulosa y el PEG 6000 sobre agua purificada (37,512 mg/comprimido) con agitación moderada y dejar en agitación hasta que se obtenga una disolución completa.

Esta solución se deposita por medio de boquillas de 1,0 mm y se seca como se ha indicado antes.

30 • Deposición de la capa 4b gastrorresistente:

Verter el talco sobre agua purificada (45,049 mg/comprimido) con agitación vigorosa (agitador) y mantener la agitación durante 25 a 35 minutos.

Añadir el citrato de trietilo con agitación moderada y mantener la agitación durante 25 a 35 minutos.

- 5 Verter la dispersión de Eudragit L30D55, preferiblemente a la vez que se tamiza a través de un tamiz de aproximadamente 0,8 mm, sobre la solución previamente preparada y mantener agitando lentamente hasta el final del recubrimiento con película.

Verificar la ausencia de espuma y de grumos.

- 10 Esta solución se deposita por medio de boquillas que tienen un diámetro de 1,5 mm y se seca como se ha indicado antes.

- Deposición de la capa 4c externa aislante:

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

Preparación del comprimido 1

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

Esta etapa de doble compresión está descrita más particularmente en las Figuras 3 a 7 de la presente solicitud.

- 20 En la Figura 3 se representa una sección parcial esquemática de una unidad de compresión de una máquina de producción de comprimidos. Esta unidad de compresión comprende una matriz 6 que comprende una pared circular. Esta unidad de compresión tiene un eje de referencia vertical X'X que constituye de forma ventajosa un eje central de simetría, o incluso de rotación, para esta unidad de compresión. Un punzón inferior 7 que comprende un vástago de punzón 7a se hunde en la matriz 6, siendo el punzón 7 25 traslacionalmente móvil en la matriz 6, paralelo al eje X'X.

Como se ve en la Figura 3, el volumen creado por la matriz 6 y el punzón 7 se llena con una cantidad ligeramente mayor (aproximadamente 5 % a 10 %) que la mitad de la cantidad total (185 mg) del clopidogrel polvo destinado a formar la capa 3 externa. Al final del llenado de este volumen con el clopidogrel polvo, se nivela la superficie del mismo.

La Figura 4 presenta una vista análoga a la de la Figura 3, una vez que el punzón 7 ha sido bajado a la matriz 6 mediante un movimiento traslacional a lo largo del eje X'X con el fin de aumentar ligeramente el volumen creado por la matriz 6 y el punzón 7. El posicionamiento del núcleo 8 recubierto está representado en esta figura. Preferiblemente, el núcleo 8 recubierto está posicionado en el eje de referencia X'X de forma simétrica. La presencia, la integridad y el posicionamiento del núcleo 8 recubierto se verifica utilizando un dispositivo adecuado, tal como una cámara de video.

La Figura 5 es una figura análoga a la de las Figuras 3 y 4, durante una etapa de compresión intermedia. El otro punzón 10 que lleva un vástago 10a está representado en esta figura. El eje de referencia X'X es también el eje común de los punzones y, por consiguiente, la presión aplicada por los punzones inferiores y superiores es paralela a esta dirección, creando una distribución simétrica de esta presión. La compresión intermedia representada en la figura 5 tiene el efecto de empujar muy ligeramente el núcleo 8 recubierto y posicionarlo en la parte del clopidogrel polvo destinado a formar la capa 3 externa, ya presente en el volumen formado por la matriz 6 y el punzón inferior 7. Al final de esta etapa, se obtiene un pre-comprimido.

En la Figura 6 se representa una vista análoga a la de las Figuras 3 a 5, una vez que el punzón 7 ha sido bajado a la matriz 6 mediante un movimiento traslacional a lo largo del eje X'X con el fin de aumentar notablemente el volumen creado por la matriz 6 y el punzón 7. En esta figura, el resto del clopidogrel polvo destinado a formar la capa 3 externa ha sido añadido al pre-comprimido para llenar así el volumen total creado por la matriz 6 y el punzón 7. Al final de esta adición de clopidogrel polvo, se nivela la superficie del mismo.

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

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

- con matrices de 11 mm de diámetro y punzones superiores e inferiores de 11 mm de diámetro y con un radio de curvatura de 10 mm,

- con el sistema de transporte y distribución de los núcleos recubiertos, y

- con el sistema de cámara para verificar y ajustar el posicionamiento de los núcleos recubiertos sobre el lecho de clopidogrel polvo destinado a formar la capa externa.

La alimentación con clopidogrel polvo se realizó cargando por gravitación cada una de las tolvas de alimentación de la máquina de comprimir desde el recipiente del polvo.

- 5 La alimentación con núcleos de aspirina recubiertos se realizó cargando por gravitación la tolva de alimentación del distribuidor de núcleos desde un recipiente de acero inoxidable.

Toda la operación se realizó en instalaciones mantenidas en condiciones de temperatura y humedad controladas (humedad relativa $\leq 4,5$ g de agua/kg de aire seco).

- 10 El comprimido obtenido al final de esta compresión final se expulsa. Por ejemplo, el punzón 7 se desliza hacia arriba de la matriz 6 (un movimiento traslacional a lo largo del eje X'X), haciendo posible de este modo que el comprimido sea expulsado. Finalmente, el comprimido puede sufrir, posteriormente, una o más etapas de recubrimiento de película.

15 **Recubrimiento de película del comprimido**

El comprimido puede ser recubierto con película según las técnicas usuales de recubrimiento con película. Esto implica depositar sucesivamente una o más capas sobre el comprimido, siendo posiblemente la capa final una cera aplicada sobre el comprimido.

- 20 En general se obtiene una capa de recubrimiento de película mediante recubrimiento por pulverización con una solución acuosa-alcohólica que comprende los ingredientes de la capa, seguido por secado.

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

- 25 Las operaciones de pulverización se pueden realizar utilizando una turbina de recubrimiento de película equipada con el sistema de secado con una corriente de aire caliente, descrito antes.

- Deposición de la primera capa:

Dispersar la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (61,088 mg/comprimido) con

agitación hasta que se obtenga la solubilización completa, añadir después el agua purificada (32,527 mg/comprimido) y el talco.

Esta solución se deposita por medio de boquillas de 1,5 mm y se seca como se ha indicado antes.

- 5 • Deposición de la segunda capa:

Verter la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (113,572 mg/comprimido), agitar hasta que se obtenga la solubilización completa.

Introducir después el PEG 6000 y la mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de silicio.

- 10 Moler el dióxido de titanio en el agua purificada (56,655 mg/comprimido), y después dispersar el talco.

Verter esta solución en la solución alcohólica.

Esta solución se deposita por medio de boquillas que tienen un diámetro de 1,5 mm y se seca como se ha indicado antes.

- Deposición de la tercera capa:

- 15 Dispersar la hidroxipropilmetilcelulosa en etanol (11,743 mg/comprimido) hasta que se obtenga la solubilización completa. Añadir entonces la mezcla de polidimetilsiloxano y dióxido de silicio, el PEG 6000 y el agua purificada (6,24 mg/comprimido).

Esta solución se deposita por medio de boquillas de 1,5 mm y se seca como se ha indicado antes.

- 20 • Deposición de la cuarta capa:

Se introducen la cera carnauba y el talco espolvoreándolos sobre la masa de los comprimidos mantenidos en rotación en la turbina.

Ejemplo 2: Efecto del contenido en talco

- 25 El efecto del contenido en talco de la capa gastrorresistente sobre la gastrorresistencia de la aspirina contenida en el núcleo de un comprimido según la invención y sobre el perfil de disolución de dicho comprimido fue estudiado más particularmente.

a. Materiales y métodos:

1. Obtención de los comprimidos

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

Los ensayos se realizaron en los siguientes lotes:

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

el contenido en talco se da con respecto al peso seco del polímero gastrorresistente (Eudragit L 30 D-55).

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

2. Compresión

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

En base a los parámetros de compresión utilizados para las producciones habituales, se estudiaron 3 series de fuerzas de compresión:

- 20 - fuerzas de alto nivel de las estaciones 1 y 2 = R1,
- fuerzas de bajo nivel de las estaciones 1 y 2 = R2,
- fuerzas de nivel estándar de las estaciones 1 y 2 = R3.

Tabla 1: Las diferentes fuerzas de las estaciones 1 y 2 analizadas para la doble compresión

	Estación 1	Estación 2
Alto nivel (kN) = R1	Aproximadamente 2	Aproximadamente 25
Bajo nivel (kN) = R2	Aproximadamente 0,8	Aproximadamente 18
Nivel estándar (kN) = R3	Aproximadamente 1,2	Aproximadamente 22

- 25 En la estación 1 se aplica la fuerza de compresión intermedia y en la estación 2 se

aplica la fuerza de compresión final.

Las tablas 2-4 que siguen agrupan juntos los parámetros aplicados y los resultados de los ensayos obtenidos durante la compresión de los comprimidos.

3. Ensayos de los comprimidos

- 5
- Espesor, diámetro: el diámetro y el espesor de los comprimidos se determinan utilizando un comparador graduado en décimas de milímetro.
 - Uniformidad de peso: el ensayo de uniformidad de peso se realiza según la Farmacopea Europea 2.9.5, utilizando una balanza, con una sensibilidad de 0,1 mg, acoplada a una impresora. Se toma una muestra de veinte comprimidos y se pesan individualmente. Se determina el peso medio, como el coeficiente de variación. Para comprimidos que tienen un peso medio mayor que 250 mg, el ensayo es válido si un máximo de dos resultados difieren en $\pm 5\%$ del valor medio y ninguno difiere en $\pm 10\%$.
- 10

4. Resistencia de los comprimidos a la rotura

- 15
- El ensayo de resistencia de los comprimidos a la rotura se realiza según la Farmacopea Europea 2.9.8, utilizando un durómetro. Se toma una muestra de diez comprimidos y se ponen uno después de otro entre las dos mordazas del durómetro. Se anota el valor de la fuerza ejercida sobre el comprimido, obtenido durante la rotura del comprimido. El ensayo es válido si los valores individuales son mayores que 4 kp.

5. Medida de la friabilidad

- 20
- La medida de la friabilidad se realiza según la Farmacopea Europea 2.9.7, sobre 6,5 g de comprimidos, esto es aproximadamente 13 comprimidos, durante 4 min a 25 R/min. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso y se verifica la ausencia o presencia de algún comprimido con fisuras. El ensayo es válido si el porcentaje de pérdida de peso es inferior o igual a 1 % y ningún comprimido tiene fisuras.
- 25

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

- El ensayo de disgregación en medio con pH 1,2 se realiza según la Farmacopea Europea 2.9.1, sobre 12 comprimidos con observación del tiempo de disgregación para la capa externa de clopidogrel, y a continuación después de 120 minutos de ensayo, se observa el aspecto de los núcleos. El ensayo es válido si la capa externa se disgrega en menos de 15 min y si ningún núcleo se disgrega y/o no más de dos núcleos se hinchan.
- 30

7. Resultados preliminares

Tabla 3: Ensayo con 25 % de talco

Características Parámetros	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Velocidad de la máquina (comprimidos/h)	50.000		50.000		50.000	
Velocidad de rotación (rpm)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	2,0	24,9	0,8	18,0	1,2	21,9
Altura de llenado (mm)	2,53	6,05	2,52	6,82	2,52	6,53
Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,88	5,72	2,88
Peso (mg)	352,15	512,0	352,8	512,2	352,8	513,6
Centrado	conforme		conforme		conforme	
Dureza media (kp)	8,8		6,4		7,2	
Dureza min-max (kp)	7,7 – 9,2		5,2 – 8,5		5,5 – 9,2	
Espesor (min-max)	5,74 – 5,81		5,87 – 5,91		5,76 – 5,83	
Friabilidad (%) T4	0 %		0 %		0 %	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	4 min		4 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH= 1,2	Después de 120 min 12 comprimidos no cumplen la disgregación		Después de 120 min 12 comprimidos no cumplen la disgregación		Después de 120 min 10 comprimidos no cumplen la disgregación	

Tabla 4: Ensayo con 50 % de talco

Características Parámetros	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Velocidad de la máquina (comprimidos/h)	50.000		50.000		50.000	
Velocidad de rotación (rpm)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	1,9	25,4	0,8	18,5	1,2	21,7
Altura de llenado (mm)	2,56	6,04	2,56	6,77	2,56	6,51

Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,89	5,72	2,89
Peso (mg)	349,9	512,5	350,2	516,9	349,85	515,75
Centrado	conforme		conforme		conforme	
Dureza media (kp)	8,5		6,7		7,4	
Dureza min-max (kp)	6,6 – 10,4		5,3 – 9,4		5,2 – 9,2	
Espesor (min-max)	5,72 – 5,78		5,82 – 5,86		5,79 – 5,80	
Friabilidad (%) T4	0 %		0 %		0 %	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	8 min		6 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH= 1,2	Después de 120 min 2 comprimidos se hinchaban pero no se disgregaban, por lo tanto es conforme		Conforme, interrupción después de 120 min		Conforme, interrupción después de 120 min	

Tabla 5: Ensayo con 100 % de talco

Características Parámetros	R1		R2		R3	
	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2	Estación 1	Estación 2
Velocidad de la máquina (comprimidos/h)	50.000		50.000		50.000	
Velocidad de rotación (rpm)	35	45	35	45	35	45
Fuerza de compresión principal (kN)	2,0	24,4	0,9	18,0	1,2	22,0
Altura de llenado (mm)	2,49	6,04	2,52	6,90	2,51	6,54
Penetración (mm)	5,72	2,89	5,72	2,88	5,72	2,88
Peso (mg)	351,0	512,7	350,8	516,1	350,5	515,7
Centrado	conforme		conforme		conforme	
Dureza media (kp)	8,7		7,1		6,1	
Dureza min-max (kp)	7,6 – 10,8		5,0 – 9,0		4,6 – 8,1	
Espesor (min-max)	5,73 – 5,74		5,77 – 5,86		5,7 – 5,8	
Friabilidad (%) T4	0 %		0 %		0 %	
Disgregación de la capa externa a un pH=1,2 (min)	5 min		5 min		7 min	
Disgregación del núcleo a un pH= 1,2	Conforme, interrupción después de 120 min		Conforme, interrupción después de 120 min		Conforme, interrupción después de 120 min	

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

8. Establecimiento de los perfiles de disolución

El establecimiento de los perfiles de disolución se realiza según la Farmacopea Japonesa 6,10, sobre seis comprimidos. La valoración del clopidogrel y de la aspirina se realiza por cromatografía en fase líquida, según la Farmacopea Japonesa 2.01.

Los comprimidos se sumergen en un primer medio de disolución ácido a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2. Se toman muestras a los 15 y 30 minutos y se valora

el clopidogrel. Después de dos horas en este primer medio de disolución, se valora la aspirina. Se debe encontrar como máximo el 10 % de la dosis total de aspirina en el medio. A continuación, se sumergen los comprimidos individualmente en un segundo medio de disolución a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8. Se toman muestras a 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos, y se valora la aspirina.

La media de los perfiles de disolución se indica en la Figura 8 para comprimidos no recubiertos que comprenden 25 %, 50 % o 100 % en peso de talco en la capa gastrorresistente. La Figura 8a presenta los perfiles de disolución de la capa externa de clopidogrel polvo en el primer medio de disolución, la Figura 8b presenta los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el primer medio de disolución, y la Figura 8c presenta los perfiles de disolución del núcleo de aspirina en el segundo medio de disolución.

Se observa en estas figuras que una capa gastrorresistente que contiene 25 % de talco no hace posible obtener un comprimido cuyo núcleo de aspirina sea gastrorresistente.

Ejemplo 3: Estabilidad

En la tabla que sigue se comparan las condiciones para conservar un comprimido según la invención y un comprimido según la solicitud WO 00/66130, empaquetados en una plaqueta de blíster de aluminio sellada con una lámina de aluminio:

Comprimido según el documento WO 00/66130	• Tiempo de almacenaje 24 meses, "conservar a una temperatura inferior a 25 °C" • Tiempo de almacenaje 18 meses, "conservar a una temperatura inferior a 30 °C"
Comprimido según la invención	• Tiempo de almacenaje 36 meses. Sin condiciones particulares de conservación.

Estas condiciones de conservación ilustran claramente la mejor estabilidad del comprimido según la invención. Estas condiciones de conservación son por tanto menos restrictivas que las del comprimido según el documento WO 00/66130 y prueban que son particularmente ventajosas para los países que pueden tener temperaturas por encima de 25 o 30 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende un núcleo y una capa externa, comprendiendo el núcleo ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y comprendiendo la capa externa clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando separado el núcleo de la capa externa por un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes, comprendiendo la capa gastrorresistente al menos un polímero gastrorresistente y al menos 40 % en peso de talco, con respecto al peso del polímero gastrorresistente.
2. El comprimido según la reivindicación 1, cuyo comprimido tiene un volumen inferior a 500 mm³.
3. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de tal modo que el comprimido es capaz de liberar in vitro:
 - al menos 70 % en peso de clopidogrel o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un primer medio de disolución ácido a un pH aproximadamente igual o igual a 1,2 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", a lo largo de 30 min mientras que al mismo tiempo libera como máximo el 10 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de 120 min, después
 - al menos 65 % en peso de ácido acetilsalicílico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un segundo medio de disolución de solución tamponada a un pH aproximadamente igual o igual a 6,8 con un aparato de disolución tipo 1 de acuerdo con la Farmacopea Japonesa 6.10 "Ensayo de disolución", a lo largo de 90 min.
4. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición de las capas aislantes es idéntica y comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa y/o alcohol polivinílico.
5. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico están presentes en una relación molar de clopidogrel/ácido acetilsalicílico entre 0,35 y 0,45.
6. Un procedimiento para fabricar un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - (i) preparar un núcleo que comprende ácido acetilsalicílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- (ii) recubrir el núcleo, de modo que se obtenga un núcleo recubierto, con un recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes,
- (iii) recubrir por compresión el núcleo recubierto obtenido en la etapa (ii) con el polvo que comprende el clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para obtener de este modo un comprimido.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo por medio de tres etapas de recubrimiento sucesivas.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el núcleo que lleva una primera capa aislante se recubre con una cantidad de capa gastrorresistente que representa al menos el 20 % en peso, con respecto al peso total del núcleo.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la relación del peso de la capa externa al peso del núcleo está incluida en un intervalo de 2,5 a 3,2.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la etapa (iii) es una doble compresión realizada en dos subetapas:
- una compresión intermedia del núcleo recubierto con una primera parte del clopidogrel polvo con el fin de obtener un pre-comprimido, después
 - una compresión final del pre-comprimido con la otra parte del clopidogrel polvo.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión intermedia es inferior a la fuerza de compresión aplicada durante la compresión final.
12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 6 a 11, que comprende también una etapa de recubrimiento con película.
13. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de una condición patológica inducida por agregación plaquetaria, incluyendo angina estable o inestable, trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, por ejemplo trastornos tromboembólicos asociados con aterosclerosis y con diabetes, tales como angina inestable, ictus, restenosis post-angioplastia, endarterectomía o la inserción de prótesis endovasculares metálicas, o trastornos tromboembólicos asociados con la re-trombosis post-trombolisis, con el infarto, con la demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis, con fibrilación auricular, o también durante el uso de prótesis vasculares, de derivaciones aortocoronarias, o también durante la radioterapia con el fin de reducir los efectos secundarios de la misma.



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/60 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/621 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/066110

(22) International Filing Date:

25 July 2014 (25.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PCT/FR2013/051874 2 August 2013 (02.08.2013) FR

(71) Applicant: SANOFI [FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors: **BRENNE, Jean-François**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **CALL-IGARIS, Frédérique**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **DASTE, Georges**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **EDELINE-BERLEMONT, Julie**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **FONTAINE, Nicolas**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(74) Agent: **CARION-TARAVELLA, Brigitte**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL TABLET COMPRISING ACETYLSALICYLIC ACID AND CLOPIDOGREL

(57) Abstract: The present invention relates to a tablet comprising a core and an external layer, the core comprising acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the external layer comprising clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the core being separated from the external layer by a three-layer coating composed of a gastro-resistant layer inserted between two isolating layers.



**PHARMACEUTICAL TABLET COMPRISING ACETYLSALICYLIC ACID AND
CLOPIDOGREL**

5 The present invention relates to a pharmaceutical tablet containing a combination of active ingredients with platelet aggregation-inhibiting activity, consisting of acetylsalicylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and of clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 The therapeutic advantage of the combination of acetylsalicylic acid, also known as aspirin, and of clopidogrel is, inter alia, described in international applications WO 97/29753 and WO 00/66130.

WO 00/66130 describes more particularly a unit pharmaceutical form, such as a tablet, a gel capsule or a single-dose packet, comprising acetylsalicylic acid and clopidogrel.

15 However, none of the pharmaceutical forms disclosed in that application makes it possible to minimise the possible gastric lesions that can be caused by the ingestion of aspirin.

20 It has proved to be useful and advantageous to have an orally administrable unit pharmaceutical form which contains these two active ingredients and which protects the gastric mucosa. Indeed, it turns out to be the case that a particular sensitivity to aspirin is exhibited by a part of the population, for whom it is preferable for aspirin to be sold in a form that is non-aggressive to the gastric mucosa.

The work of the inventors has made it possible to produce such a pharmaceutical form.

25 The invention therefore relates to a pharmaceutical tablet comprising a core and an external layer, the core comprising acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the external layer comprising clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the core being separated from the external layer by a three-layer coating composed of a gastro-resistant layer inserted between two isolating layers, the gastro-resistant layer comprising at least one gastro-resistant polymer and at least 40% by weight of talc, relative to the weight of gastro-resistant polymer.

30 The tablet according to the invention has the same therapeutic effects as the tablet described in application WO 00/66130, while at the same time having aspirin-

gastroresistance properties for protecting the population which exhibits a particular sensitivity to aspirin. Unexpectedly, the tablet according to the invention also exhibits better stability. In particular, as is detailed in Example 3, the tablet according to the invention can be stored for 36 months, without applying particular storage conditions.

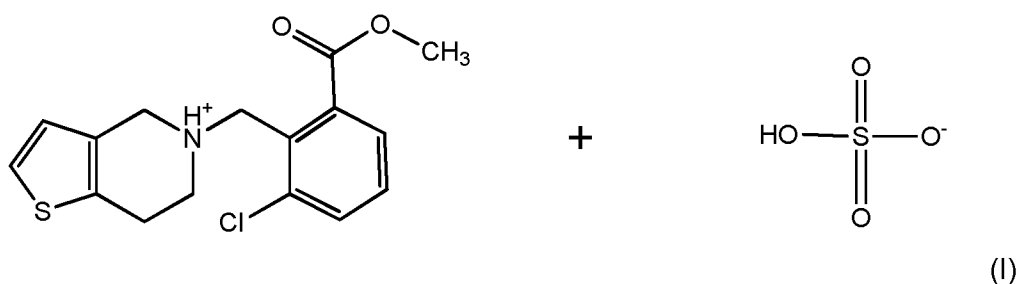
5 It will be noted that, in the context of the present application, and unless otherwise stipulated, the ranges of values indicated are understood to be limits included.

Among the various possible pharmaceutical forms, the formulation in tablet form has many advantages. The term "tablet" is understood to mean a pharmaceutical form of solid consistency, obtained by compression of particles such as particles of powders and/or
10 granules, and containing a dose of medicament.

In particular, a tablet has the following advantages:

- it is very resistant and enables easy manipulation,
- the dosage of the active ingredients in a tablet is very precise,
- unlike powder, taking a tablet does not require prior dispersion in water,
- 15 - the tablet form allows the introduction of a large amount of active ingredients in a restricted volume, and, finally,
- the industrial production of tablets can be carried out at high rates.

In the tablets according to the invention, the acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferably present in its acid form and more preferentially starched,
20 while the clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferably present in the form of clopidogrel hydrogen sulfate of formula I below:



and more preferentially in the polymorphic form II. The form II of clopidogrel hydrogen sulfate and a process for obtaining this form are more particularly described in application
25 WO 99/65915.

The term "coating" is intended to mean the application of a layer to the whole of the surface of the core. In particular, for the three-layer coating according to the invention, each

layer making up this coating is applied to the whole of the surface of the core, said core optionally bearing a first layer (internal isolating layer) and optionally a second layer (gastro-resistant layer).

5 The term "isolating layer" is intended to mean a layer which makes it possible to avoid direct contact between two components of the tablet. More particularly, the tablet according to the invention comprises two isolating layers, the internal isolating layer making it possible to avoid direct contact between the core and the gastro-resistant layer, and the external isolating layer making it possible to avoid direct contact between the gastro-resistant layer and the external layer. Even more particularly, the internal isolating layer makes it possible to
10 protect the gastro-resistant layer from the acid ingredients contained in the core (acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof), and the external isolating layer makes it possible to protect the gastro-resistant layer from the acid ingredients contained in the external layer (clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

The two isolating layers according to the invention comprise a film-forming agent
15 which forms a barrier between two components having different pHs. Such film-forming agents are known to those skilled in the art and mention may be made, by way of example, of hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polymethacrylates, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone (povidone), vinyl acetate-vinylpyrrolidone (copovidone) copolymer and shellac resin. Preferably, the film-forming agent is
20 hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and/or polyvinyl alcohol, more preferentially hydroxypropylmethylcellulose, and even more preferentially low-viscosity hydroxypropylmethylcellulose.

Advantageously, the isolating layer comprises a film-forming agent in combination with a polyethylene glycol, preferably PEG 6000. The addition of polyethylene glycol is
25 capable of improving the quality of the isolating layer. As will be subsequently detailed, the tablet according to the invention is obtained via a double compression, which step is capable of damaging the three-layer coating and/or causing the tablet to lose its property or properties of gastroresistance in the stomach (at the stomach pH) and/or of dissolution in the intestines (at the intestinal pH).

30 In particular, the isolating layer is devoid of titanium dioxide.

It will be noted that the internal and external isolating layers may have an identical or different chemical composition and/or thickness.

The term "gastro-resistant layer" is therefore intended to mean a layer comprising at

least one gastro-resistant polymer. Gastro-resistant polymers are well known to those skilled in the art. These polymers dissolve only at a pH above 5.5 and make it possible to protect the gastric environment from the ingredient or the composition that they coat, namely, in the present case, the acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof contained
5 in the core. This ingredient or composition is finally released only in the duodenum.

Advantageously, the gastro-resistant polymer is a copolymer of methacrylic acid and of ethyl acrylate. Such a copolymer is sold under the brand Eudragit® (Evonik industries), in the form of an aqueous dispersion under the reference L 30 D-55, or in dry form under the reference L 100-55.

10 More preferentially, for simplicity of implementation, Eudragit L 30 D-55 is used. Indeed, the suspension of copolymer is easily sprayed onto the core, and then dried.

Eudragit L 30 D-55 is an aqueous dispersion at 30% by weight of dry copolymer of methacrylic acid and of ethyl acrylate having an average molecular weight of 250 000 and a carboxyl group/ester group ratio approximately equal to 1:1, also comprising 0.7% by weight
15 of sodium lauryl sulfate and 2.3% by weight of polysorbate 80 (also known as polyoxyethylene (20) monooleate or polyoxyethylene sorbitan monooleate 80), the sodium lauryl sulfate and polysorbate 80 content being given relative to the weight of solids of the copolymer.

The gastro-resistant layer also comprises at least 40% by weight of talc, relative to
20 the weight of gastro-resistant polymer. More particularly, the percentage by weight of talc is given relative to the dry weight of gastro-resistant polymer.

Preferably, the gastro-resistant layer comprises from 40% to 150%, more preferentially from 45% to 105% by weight of talc, relative to the dry weight of gastro-resistant polymer. These talc contents make it possible to obtain a tablet which has an intact
25 gastro-resistant layer. The term "intact" is intended to mean a gastro-resistant layer which has not been damaged by the double compression step, which does not show any cracks and which is resistant to the disintegration test in acidic medium (at a pH=1.2), such as the one more thoroughly described in Example 2.

The gastro-resistant layer can also advantageously comprise a plasticiser. Preferably,
30 the plasticiser these triethyl citrate or triethylacetyl citrate, more preferentially triethyl citrate.

A preferred composition of the gastro-resistant layer, after drying, according to the invention is indicated hereinafter:

- 25%-60% by dry weight of copolymer of methacrylic acid and of ethyl acrylate,
- 25%-60% by weight of talc,
- 8%-15% by weight of triethyl citrate,

5 these percentages by weight being given on the basis of the total dry weight of the gastro-resistant layer.

Indicated hereinafter, by way of example, is a composition of the gastro-resistant layer, after drying, when it comprises approximately 50% by weight of talc, relative to the dry weight of gastro-resistant polymer:

- 10 - 57%-61% by dry weight of gastro-resistant polymer, for example of copolymer of methacrylic acid and of ethyl acrylate,
- 28%-31% by weight of talc,
- 8%-15% by weight of plasticiser, for example of triethyl citrate,

the percentages by weight being given on the basis of the total dry weight of the gastro-resistant layer.

15 From the point of view of its structure, the tablet is a cored tablet. The core is centred in the tablet and has a shape identical or similar to that of the tablet. These parameters can make it possible to contribute towards preserving the integrity of the three-layer coating during the double compression carried out in order to prepare the tablet.

20 The tablet according to the invention has a volume of less than 500 mm^3 , preferably less than 450 mm^3 and more preferentially less than 420 mm^3 .

It will be noted that, by virtue of the invention, it is possible to obtain a tablet of small size. Indeed, an easy solution for preserving the integrity of the gastro-resistant layer could have been to increase the size of the tablet in order to minimise the impact of the double compression on the gastro-resistant layer. However, such a solution would have resulted in a
25 reduction in the patient's comfort when ingesting the tablet, owing to its large size.

The term "tablet" is intended to mean not only uncoated tablets, but also film coated tablets. The term "uncoated" is intended to mean the tablet devoid of any film coating applied to the external layer.

Advantageously, the uncoated tablet is approximately 390 mm^3 .

30 According to one embodiment, the uncoated tablet has a cylindrical general shape,

with a convex upper and lower face, a radius of less than 5.7 mm, preferably between 5.5 and 5.6 mm, and a maximum thickness of 5.9 mm, preferably less than 5.8 mm.

Once the film coating has been applied to the external layer of the tablet, the volume of the film-coated tablet is approximately 410 to 420 mm³. The film-coated tablet still has a radius of less than 5.7 mm, preferably between 5.55 and 5.65 mm, and a maximum thickness of 6.1 mm, preferably less than 6.0 mm.

Such geometry of the tablet allows said tablet to be easily ingested by the patient.

Regarding the weight, the uncoated tablet has a weight of between 455 and 570 mg, preferentially between 485-540 mg, and, once the film coating has been applied to the external layer, the weight of the film-coated tablet is approximately 480-600 mg, more preferentially 510-570 mg.

Advantageously, the gastro-resistant layer represents, after drying, at least 20% by weight of the total weight of the core. Preferably, it represents from 20% to 28% by weight and more preferentially from 22% to 26% by weight of the total weight of the core.

The tablet according to the invention is capable of releasing in vitro:

- at least 70%, preferentially 75%, more preferentially 80% and even more preferentially 85% by weight of clopidogrel or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a first acidic dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with European pharmacopoeia 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms", over the course of 30 min while at the same time releasing at most 10% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof, over the course of 120 min, then

- at least 65%, preferentially 70%, more preferentially 75% and even more preferentially 80% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a second dissolution medium of a buffered solution at a pH of approximately or equal to 6.8 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with European pharmacopoeia 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms", over the course of 90 min.

Alternatively, the tablet according to the invention is capable of releasing in vitro:

- at least 70%, preferentially 75%, more preferentially 80% and even more preferentially 85% by weight of clopidogrel or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a first acidic dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2 with a type 1

dissolution apparatus in accordance with United States pharmacopoeia (U.S.P.) 711 "Dissolution", over the course of 30 minutes, while at the same time releasing at most 10% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof, over the course of 120 min, then

- 5 - at least 65%, preferentially 70%, more preferentially 75% and even more preferentially 80% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a second dissolution medium of buffered solution at a pH of approximately or equal to 6.8 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with United States pharmacopoeia (U.S.P.) 711 "Dissolution", over the course of 90 min.

10 Alternatively, the tablet according to the invention is capable of releasing in vitro:

- at least 70%, preferentially 75%, more preferentially 80% and even more preferentially 85% by weight of clopidogrel or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a first acidic dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with Japanese pharmacopoeia 6.10 "Dissolution test",
15 over the course of 30 min while at the same time releasing at most 10% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof, over the course of 120 min, then

- at least 65%, preferentially 70%, more preferentially 75% and even more preferentially 80% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt
20 thereof in a second dissolution medium of buffered solution at a pH of approximately or equal to 6.8 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with Japanese pharmacopoeia 6.10 "Dissolution test", over the course of 90 min.

 In the present application, any reference to a country's pharmacopoeia is understood to be a reference to the pharmacopoeia in force in the country concerned at the date of filing
25 of the present application.

 From a practical point of view, the two dissolution tests indicated above are carried out successively with the same uncoated tablet. In particular, the tablet which has undergone the first dissolution test carried out in the first dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2 is recovered after 120 min and is immersed in the second dissolution medium at
30 a pH of approximately or equal to 6.8 in order to carry out the second dissolution test.

 The assays of clopidogrel and of acetylsalicylic acid dosages in the various dissolution media are carried out by liquid-phase chromatography, for example according to

a methodology in accordance with European pharmacopoeia 2.2.29 "Liquid chromatography" or in accordance with United States pharmacopoeia (U.S.P.) 621 "Chromatography" or in accordance with Japanese pharmacopoeia 2.01 "Liquid Chromatography".

More particularly, the tablet according to the invention exhibits dissolution profiles similar to that of a Plavix® 75 mg tablet and that of a 100 mg gastro-resistant aspirin tablet, which are sold in Japan. More particularly, the dissolution profile of the clopidogrel contained in the tablet according to the invention meets the specifications indicated in the monograph of clopidogrel tablets of the United States pharmacopoeia (USP Monographs: Clopidogrel tablets).

In the tablet according to the invention the clopidogrel and the acetylsalicylic acid are present in a clopidogrel/acetylsalicylic acid molar ratio of between 0.35 and 0.45.

Preferably, the tablet contains 75 mg of clopidogrel (i.e. 97.880 mg of clopidogrel hydrogen sulfate) and 100 mg of acetylsalicylic acid (i.e. 111.111 mg of starched aspirin).

According to one preferred embodiment, the core has a formulation which enables its direct compression. Advantageously, the core comprises starched aspirin, a flow agent (for example, anhydrous colloidal silica), a filler (example, microcrystalline cellulose) and a lubricant (for example, stearic acid). The addition of the filler and more particularly of microcrystalline cellulose to the core makes it possible to improve the compressibility of the core with a view to the subsequent three-layer coating and double compression steps.

Likewise, the external layer of clopidogrel has a formulation suitable for the forming thereof by compression. Advantageously, it comprises clopidogrel hydrogen sulfate, at least one filler (for example, anhydrous lactose, pregelatinised starch, preferably partially pregelatinised starch, and/or microcrystalline cellulose), a disintegrating agent (for example, hydroxypropylcellulose, preferably weakly substituted hydroxypropylcellulose), a binder (for example, PEG in powder form), an antioxidant (for example, alpha-tocopherol), and at least one lubricant (for example, castor oil and/or a sucrose ester, preferably fatty acid sucrose esters).

The tablet according to the invention may also comprise a film coating. Advantageously, the film coating is composed of four successive layers:

- a first attachment layer,
- a second layer, a function of which is to protect the clopidogrel from light,
- a third layer for obtaining a smooth surface appearance and which is capable of

receiving optional impressions, and

- a fourth layer aimed at promoting the sliding of the tablet during manipulation thereof.

Such a film coating is particularly suitable when it is desired to obtain a tablet with a pleasant aesthetic appearance.

The invention also relates to a process for manufacturing a tablet according to the invention, said process comprising the following steps:

- (i) preparing a core comprising acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- 10 (ii) coating the core, so as to obtain a coated core, with a three-layer coating composed of a gastro-resistant layer inserted between two isolated layers,
- (iii) compression-coating the coated core obtained in step (ii) with the powder comprising the clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof, so as to obtain a tablet.

15 Advantageously, the core is prepared by direct compression of the ingredients of which it is composed. These ingredients are more particularly detailed above. Advantageously, the compression of the core is carried out at a compressive force ranging from 10 to 25 kN, preferably from 14 to 20 kN.

Likewise, the composition of the layers of the three-layer coating is detailed above.

20 The three-layer coating in step (ii) is carried out by means of three successive coating steps. Each coating operation is carried out by preparing an aqueous solution or dispersion of the mixture of ingredients making up each of the layers (internal isolating layer, gastro-resistant layer, external isolating layer) and spraying said solution or dispersion under a hot air stream in order to allow the water contained in the aqueous solution or dispersion to
25 evaporate. The deposition of a dry film on the cores is thus obtained, said cores being optionally coated with a first and optionally with a second layer. A pause allowing the deposited layer to dry is carried out between each layer.

Advantageously, the core bearing a first isolating layer (internal isolating layer) is coated with an amount of gastro-resistant layer representing at least 20% by weight of the
30 total weight of the core, the weights being given after drying. Preferably, the amount of gastro-resistant layer represents from 20% to 28% by weight and more preferentially from 22% to 26% by weight of the total weight of the core.

Step (iii) is aimed at coating the core with clopidogrel powder. The clopidogrel powder is obtained by mixing clopidogrel granules (obtained via the hot melt process) with pharmaceutically acceptable excipients.

5 The compression performed in step (iii) in order to coat the core is in fact a double compression step. The latter is in fact carried out in two substeps:

- an intermediate compression of the core coated with a first part of the clopidogrel powder in order to obtain a pre-tablet, then
- a final compression of the pre-tablet with the other part of the clopidogrel powder.

10 Advantageously, the ratio of the weight of the first part of the clopidogrel powder to the weight of the other part (or complementary part) of the clopidogrel powder is between 1.05 and 1.19. It appears that this parameter makes it possible to contribute to not impairing the gastroresistance of the core. For example, for an uncoated tablet of approximately 510 to 515 mg, the intermediate compression is carried out with approximately 185 (+/-5) mg of clopidogrel powder, and approximately 165 (+/-5) mg of clopidogrel powder is then added for
15 the final compression.

It will be noted that the compressive force applied during the intermediate compression is less than the compressive force applied during the final compression.

Typically, the compressive force during the intermediate compression is included in the range of from 0.8 to 1.2 kN, while the compressive force during the final compression is
20 included in the range from 19 to 24 kN.

The double compression is more thoroughly detailed in Example 1 "Preparation of the tablet" with reference to Figures 3 to 7. This double compression technology is also known as "tablet in tablet" or "cored tablet".

25 Preferably, this double compression is carried out using a double-core rotary tableting machine.

Advantageously, the ratio of the weight of the external layer to the weight of the core is included in a range from 2.5 to 3.2.

According to one preferential embodiment, the manufacturing process also comprises a film coating step. Advantageously, the film coating comprises four successive layers, the
30 first three layers (attachment layer, protective layer and surface appearance layer) being deposited by spraying, and the final layer (sliding layer) by powdering. This film coating

detailed more thoroughly in Example 1 which follows.

The invention is also directed towards the tablets according to the invention, for use in the treatment of a pathological condition induced by platelet aggregation, including stable or unstable angina, cardiovascular and cerebrovascular system disorders, for instance
5 thromboembolic disorders associated with atherosclerosis and with diabetes, such as unstable angina, stroke, post-angioplasty restenosis, endarterectomy or the insertion of metal endovascular prostheses, or thromboembolic disorders associated with the post-thrombolysis re-thrombosis, with infarction, with dementia of ischaemic origin, with peripheral arterial diseases, with haemodialysis, with atrial fibrillation, or else during the use of vascular
10 prostheses, of aortocoronary bypasses, or else during radiotherapy in order to reduce the side effects thereof.

The invention will be understood more clearly in the light of the examples which follow, which are given by way of illustration with reference to the figures, which represent respectively:

- 15 - Figure 1 is a diagrammatic sectional view of a tablet 1 according to the invention,
- Figure 2 is an enlarged view of the detail A of Figure 1 representing the three-layer coating 4 separating the core 2 from the external layer 3,
- Figure 3 is a diagrammatic partial sectional view of a compression unit of a tablet-producing machine, after a first step of filling with a part of the powder intended to
20 form the external layer 3,
- Figure 4 is a view analogous to that of Figure 3, after positioning of a coated core 8,
- Figure 5 is a view analogous to those of Figures 3 and 4, during an intermediate compression step,
- 25 - Figure 6 is a view analogous to those of Figures 3 to 5, after the addition of the other part of the powder intended to form the external layer 3,
- Figure 7 is a view analogous to those of Figures 3 and 6, during a final compression step,
- Figure 8 shows the average dissolution profiles of an uncoated tablet 1 according
30 to the invention comprising a gastro-resistant layer 4b comprising 25%, 50% or 100% by weight of talc, relative to the weight of gastro-resistant polymer, Figure 8a showing the dissolution profiles of the external layer of clopidogrel powder in the first dissolution medium at a pH=1.2, Figure 8b showing the dissolution profiles of the aspirin core in the first dissolution medium at a pH of approximately
35 or equal to 1.2, and Figure 8c showing the dissolution profiles of the aspirin core

in the second dissolution medium at a pH of approximately or equal to 6.8.

Example 1: Tablet according to the invention

a. Composition of the tablet 1 according to the invention

5 The percentages of the ingredients below are expressed, unless otherwise indicated, by dry weight relative to the total dry weight of the tablet which contains them, as appropriate.

- Composition of the tablet 2 comprising aspirin**

Ingredient	mg/tablet
Starched aspirin	111.111
Stearic acid	0.556
Anhydrous colloidal silica	0.333
Microcrystalline cellulose	11.666
Weight of aspirin core	123.666

- Composition of the external layer 3 comprising clopidogrel**

Ingredient	Brand	mg/tablet
Clopidogrel hydrogen sulfate		97.880
Anhydrous lactose		87.440
Weakly substituted hydroxypropylcellulose		24.300
PEG 6000	Macrogol 6000P	22.300
Alpha-tocopherol		0.180
Partially pregelatinised starch		14.500
Microcrystalline cellulose		98.000
Hydrogenated castor oil		3.300
Fatty acid sucrose esters		2.100
Weight of external layer		350.000

- Composition of the three-layer coating 4**
 - internal isolating layer 4a**

Ingredient	Brand	mg/tablet
Hydroxypropylmethylcellulose	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	2.968
PEG 6000	Macrogol 6000P	0.742
Weight of internal isolating layer		3.710

- **gastro-resistant layer 4b**

Ingredient	Brand	mg/tablet
Copolymer of methacrylic acid and of ethyl acrylate:	Eudragit L30D55 (expressed as amount of solids)	17.982
Talc		8.992
Triethyl citrate		3.596
Weight of gastro-resistant layer		30.570

- **external isolating layer 4c**

Ingredient	Brand	mg/tablet
Hydroxypropylmethylcellulose	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	3.790
PEG 6000	Macrogol 6000P	0.948
Weight of external isolating layer		4.738

5

Weight of the uncoated tablet: 512.684 mg

• **Film-coating composition 5 (four layers)**

	Ingredient	Brand	mg/tablet
First layer	Hydroxypropylmethylcellulose	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	5.525
	Talc		0.825
Second layer	Titanium dioxide		4.735

	PEG 6000	Macrogol 6000P	3.157
	Hydroxypropylmethylcellulose	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	10.276
	Talc		1.543
	Mixture of polydimethylsiloxane and silica dioxide	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0.039
Third layer	Hydroxypropylmethylcellulose	Hypromellose 6 mPa.s EP/USP/JP	0.740
	PEG 6000	Macrogol 6000P	0.151
	Mixture of polydimethylsiloxane and silica dioxide	PDMsiloxan SIL Dioxyde Mel	0.002
Fourth layer	Carnauba wax		0.003
	Talc		0.004
	Weight of film coating		27.000

Final weight of the film-coated tablet: 539.684 mg

b. Structure of the tablet 1 according to the invention

5 Represented in Figure 1 is a diagrammatic sectional view of a tablet 1 according to the invention. Usually, the tablet 1 has a cylindrical general shape and comprises two opposite, upper and lower, faces of convex shape.

10 The tablet 1 comprises a core 2 comprising aspirin, and an external layer 3 comprising clopidogrel hydrogen sulfate. The core 2 is preferably centred in the tablet 1 and has a general shape identical or similar to that of the tablet 1. In Figure 1, it therefore has a cylindrical general shape and comprises two opposite, upper and lower, faces of convex shape, like the tablet 1. In particular, the radius of curvature of each of the two convex opposite faces of the core will be identical or approximately identical to that of each of the two convex opposite faces of the tablet 1. The core 2 is separated from the external layer 3 by means of a three-layer coating 4.

15 The assembly composed of the core 2 and of the three-layer coating 4 forms the coated core 8. The three-layer coating 4 is more thoroughly detailed in Figure 2 described hereinafter.

Finally, the tablet 1 may comprise a film coating 5.

Without the film coating 5, the tablet 1 has a radius of approximately 5.55 mm and a maximum thickness of approximately 5.9 mm.

With the film coating 5, the tablet 1 has a radius of approximately 5.6 mm and a maximum thickness of approximately 6.0 mm.

According to one preferential embodiment, presented in Figure 1, the film coating 5 is composed of the following four layers, indicated from the inside to the outside of the tablet 1:

- a first attachment layer,
- a second layer, a function of which is to protect the clopidogrel from light,
- 10 - a third layer for obtaining a smooth surface appearance and which is capable of receiving optional impressions, and
- a fourth a layer aimed at promoting the sliding of the tablet during manipulation thereof (in particular, during the impression, packaging and ingestion operations).

Such a film coating is particularly suitable when it is desired to obtain a tablet with a pleasant aesthetic appearance.

Represented in Figure 2 is an enlarged view of the detail A of Figure 1 representing the three-layer coating 4 separating the core 2 from the external layer 3. The three-layer coating is composed of the following three layers, indicated from the inside to the outside of the tablet 1:

- 20 - an internal isolating layer, 4a,
- a gastro-resistant layer, 4b,
- an external isolating layer, 4c.

The internal isolating layer 4a and the external isolating layer 4c may have an identical or different chemical composition and/or thickness. Preferably, and as is indicated in
25 Figure 2, the isolating layers 4a and 4c have a thickness which is smaller than that of the gastro-resistant layer 4b.

c. General process for manufacturing the tablet according to the invention

For the whole of the description of the process for manufacturing the tablet according to the invention which is given hereinafter, the amounts of each of the ingredients are, unless
30 otherwise indicated, those indicated in the composition tables given in point a) of this

example. It will be noted that these amounts are expressed by weight (milligram) of each of the ingredients per tablet (mg/tab).

More particularly, the ingredients and the amounts indicated in point a) do not take into account the solvents (such as water or an alcohol) used for carrying out the process.

- 5 Consequently, when the manufacturing process described hereinafter requires the use of a solvent, the amount of solvent is specifically specified, in mg/tab.

Preparation of the powder intended to form the external layer 3 (clopidogrel powder)

The process for preparing the clopidogrel powder comprises a step of preparing clopidogrel granules, obtained by hot melt granulation.

- 10 The term "hot melt granulation" generally means the agglomeration of several ingredients, introduced in the form of particles, and some of which are hot-melt, in the form of granules. This agglomeration of the ingredients is carried out by mixing and heating at a temperature which allows the hot-melt ingredients to melt, and then the heated mixture of ingredients is cooled while being stirred, in order to obtain granules. If one (or more) of the
- 15 ingredients subjected to the hot-melt granulation is (are) already in the form of granules, the size of the granules resulting from the hot-melt granulation will be greater than that of the granules of the initial ingredient(s).

The formation of clopidogrel granules is generally followed by mixing with several excipients so as to form the clopidogrel powder.

- 20 More particularly, the clopidogrel powder, the composition of which is described in point a) above, is prepared according to the following process:

- The alpha-tocopherol and the pregelatinised starch are mixed. The clopidogrel, anhydrous lactose, hydroxypropylcellulose and macrogol are mixed and then added to and mixed with the mixture of alpha-tocopherol and the pregelatinised starch. The resulting
- 25 mixture is then treated by hot-melt granulation in order to obtain, after cooling, the clopidogrel granules. The clopidogrel granules then preferably undergo a calibration step. The hydroxypropylcellulose and the microcrystalline cellulose are then added to and mixed with the (calibrated) clopidogrel granules. Finally, the hydrogenated castor oil and the sucrose ester are added to the mixture and mixed in order to form the clopidogrel powder.

- 30 **Preparation of the aspirin core 2**

The core 2 comprising aspirin is prepared by direct compression of the ingredients of which it is composed.

More particularly, the aspirin core, the composition of which is described in point a) above, is prepared according to the following process:

- 5 The starched aspirin, the stearic acid, the anhydrous colloidal silica and the microcrystalline cellulose are mixed and then compressed using a rotary tableting machine equipped with dies 7 mm in diameter and with upper and lower punches 7 mm in diameter and with a radius of curvature of 10 mm.

Three-layer coating 4 of the aspirin core 2

- 10 This step of the process comprises the successive deposition of the three layers of the three-layer coating 4 onto the aspirin core 2.

The three layers (internal isolating layer 4a, gastro-resistant layer 4b, external isolating layer 4c) are deposited by spraying an aqueous solution comprising the ingredients of each of the layers, each deposition being followed by drying.

- 15 More particularly, as regards the three-layer coating, the composition of which is described in point a) above, the various solutions are sprayed onto the loaded cores in a film-coating turbine using equipment comprising spray guns with nozzles that are 1.0 mm and 1.5 mm in diameter. The deposition, onto the cores, of the layers in film form and the drying are carried out using a hot air stream which passes through the body of the cores. This
20 drying, concomitant with the spraying, makes it possible to deposit a dry film.

- Deposition of the internal isolating layer 4a:

Pour the hydroxypropylmethylcellulose and the PEG 6000 into purified water (37.512 mg/tab) with moderate stirring and leave to stir until complete dissolution is obtained.

This solution is deposited by means of 1.0 mm nozzles and dried as indicated above.

- 25 • Deposition of the gastro-resistant layer 4b:

Pour the talc into purified water (45.049 mg/tab) with vigorous stirring (stirrer) and maintain the stirring for 25 to 35 minutes.

Add the triethyl citrate with moderate stirring and maintain the stirring for 25 to 35 minutes.

Pour the dispersion of Eudragit L30D55, preferably while sieving it through a screen of approximately 0.8 mm, into the solution previously prepared and maintain slow stirring until the end of the film coating.

Verify the absence of foam and of lumps.

5 This solution is deposited by means of nozzles having a diameter of 1.5 mm and dried as indicated above.

- Deposition of the external isolating layer 4c:

This deposition is carried out in a manner similar to the deposition of the internal isolating layer 4a, but with an amount of purified water of 47.906 mg/tab.

10 **Preparation of the tablet 1**

The tablet 1 is prepared by double compression of the coated aspirin core 8 inside the clopidogrel powder.

This double compression step is more particularly described in Figures 3 to 7 of the present application.

15 Represented in Figure 3 is a diagrammatic partial section of a compression unit of a tablet-producing machine. This compression unit comprises a die 6 comprising a circular wall. This compression unit has a vertical reference axis X'X which advantageously constitutes a central axis of symmetry, or even of rotation, for this compression unit. A lower punch 7 comprising a punch rod 7a is sunk in the die 6, the punch 7 being translationally
20 mobile in the die 6, parallel to the axis X'X.

As is visible in Figure 3, the volume created by the die 6 and the punch 7 is filled with an amount slightly greater (approximately 5% to 10%) than half the total amount (185 mg) of the clopidogrel powder intended to form the external layer 3. At the end of the filling of this volume with the clopidogrel powder, the surface thereof is levelled.

25 Figure 4 shows a view analogous to that of Figure 3, after the punch 7 has been lowered into the die 6 via a translational movement along the axis X'X in order to slightly increase the volume created by the die 6 and the punch 7. The positioning of the coated core 8 is represented in this figure. Preferably, the coated core 8 is positioned on the reference axis X'X symmetrically. The presence, the integrity and the positioning of the coated core 8 is
30 verified using a suitable device, such as a video camera.

Figure 5 is a figure analogous to that of Figures 3 and 4, during an intermediate compression step. The other punch 10 bearing a rod 10a is represented in this figure. The reference axis X'X is also the common axis of the punches and, consequently, the pressure applied by the lower and upper punches is parallel to this direction, creating a symmetrical distribution of this pressure. The intermediate compression represented in figure 5 has the effect of very slightly pushing the coated core 8 into and positioning it in the part of clopidogrel powder intended to form the external layer 3, already present in the volume formed by the die 6 and the lower punch 7. At the end of this step, a pre-tablet is obtained.

Represented in Figure 6 is a view analogous to that of Figures 3 to 5, after the punch 7 has been lowered into the die 6 via a translational movement along the axis X'X in order to notably increase the volume created by the die 6 and the punch 7. In this figure, the remainder of the clopidogrel powder intended to form the external layer 3 has been added to the pre-tablet so as to fill the entire volume created by the die 6 and the punch 7. At the end of this addition of clopidogrel powder, the surface thereof is levelled.

Finally, Figure 7 is a view analogous to that of Figures 3 to 6, during the final compression step. The pressure P2 applied during the step of this final compression is greater than the pressure P1 applied during the intermediate compression step represented in Figure 5.

By way of example, for the tablet of which the composition is described in point a) above, the double compression was carried out on a double-core rotary tableting machine equipped:

- with dies 11 mm in diameter and upper and lower punches 11 mm in diameter and with a radius of curvature of 10 mm,

- with the system for conveying and distributing the coated cores, and

- with the camera system for verifying and adjusting the positioning of the coated cores on the bed of clopidogrel powder intended to form the external layer.

The feeding with clopidogrel powder was carried out by gravitation loading of each of the feed hoppers of the tableting machine from the container of powder.

The feeding with coated aspirin cores was carried out by gravitation loading of the feed hopper of the core distributor from a stainless steel container.

The entire operation was carried out in premises maintained under controlled

temperature and humidity conditions ($RH \leq 4.5$ g of water/kg of dry air).

The tablet obtained at the end of this final compression is ejected. For example, the punch 7 slides up in the die 6 (a translational movement along the axis X'X), thus enabling the tablet to be ejected. Finally, the tablet can, subsequently, undergo one or more film coating steps.

Film coating of the tablet

The tablet can be film-coated according to the usual film coating techniques. This involves successively depositing one or more layers on the tablet, the final layer possibly being a waxing of the tablet.

A film-coating layer is generally obtained by spray-coating with an aqueous-alcoholic solution comprising the ingredients of the layer, followed by drying.

More particularly, as regards the film coating of which the composition is described in point a) above, said coating comprises three layers deposited by spraying, the final layer been deposited by powdering.

The spraying operations can be carried out using the film-coating turbine equipped with the system for drying with a hot air stream, described above.

- Deposition of the first layer:

Disperse the hydroxypropylmethylcellulose in ethanol (61.088 mg/tab) with stirring until complete solubilisation is obtained, then add the purified water (32.527 mg/tab) and the talc.

This solution is deposited by means of 1.5 mm nozzles and dried as indicated above.

- Deposition of the second layer:

Pour the hydroxypropylmethylcellulose into ethanol (113.572 mg/tab), stir until complete solubilisation is obtained.

Then introduce the PEG 6000 and the mixture of polydimethylsiloxane and silica dioxide.

Mill the titanium dioxide in the purified water (56.655 mg/tab), then disperse the talc.

Pour this solution into the alcoholic solution.

This solution is deposited by means of nozzles having a diameter of 1.5 mm and dried as indicated above.

- 5 • Deposition of the third layer:

Disperse the hydroxypropylmethylcellulose in ethanol (11.743 mg/tab) until complete solubilisation is obtained. Then add the mixture of polydimethylsiloxane and silica dioxide, the PEG 6000 and the purified water (6.24 mg/tab).

This solution is deposited by means of 1.5 mm nozzles and dried as indicated above.

- 10 • Deposition of the fourth layer:

The carnauba wax and the talc are introduced by dusting onto the tablet mass kept rotating in the turbine.

Example 2: Effect of the talc content

15 The effect of the talc content of the gastro-resistant layer on the gastroresistance of the aspirin contained in the core of a tablet according to the invention and on the dissolution profile of said tablet was more particularly studied.

a. Materials and methods:

1. Obtaining the tablets

20 Tablets as described in Example 1 were prepared. The talc content of the gastro-resistant layer was varied in these tablets.

The tests were carried out on the following batches:

- 25 - batch of uncoated tablets having a gastro-resistant layer with a talc content of 25%,
- batch of uncoated tablets having a gastro-resistant layer with a talc content of 50%,
- batch of uncoated tablets having a gastro-resistant layer with a talc content of 100%,

the talc contents being given relative to the dry weight of gastro-resistant polymer (Eudragit

L 30 D-55).

The tablets were prepared as in Example 1, with the exception of the film-coating step, which was omitted (tests carried out on uncoated tablets).

2. Compression

5 The compression material is that described in Example 1c above.

On the basis of the compression parameters used for common productions, 3 series of compressive forces were studied:

- high-level forces of station 1 and 2 = R1,
- low-level forces of station 1 and 2 = R2,
- 10 - standard-level forces of station 1 and 2 = R3.

Table 1: The various forces of station 1 and 2 tested for the double compression

	Station 1	Station 2
High level (kN) = R1	Approximately 2	Approximately 25
Low level (kN) = R2	Approximately 0.8	Approximately 18
Standard level (kN) = R3	Approximately 1.2	Approximately 22

Station 1 applies the intermediate compressive force and station 2 applies the final compressive force.

15 Tables 2-4 hereinafter group together the parameters applied and the results of the testing obtained during the compression of the tablets.

3. Testing of the tablets

- Thickness, diameter: the diameter and the thickness of the tablets are tested using a comparator graduated in tenths of a millimetre.
- 20 • Uniformity of weight: the test for uniformity of weight is carried out according to European pharmacopoeia 2.9.5, using a balance, with a sensitivity of 0.1 mg, coupled to a printer. Twenty tablets are sampled and weighed individually. The average weight is determined, as is the coefficient of variation. For tablets having an average weight greater than 250 mg, the test is validated if a
- 25 maximum of two results differ by +/-5% from the average value and none differ by +/-10%.

4. Crushing strength

5 The crushing strength test is carried out according to European pharmacopoeia 2.9.8, using a durometer. Ten tablets are sampled and placed one after another between the two jaws of the durometer. The value of the force exerted on the tablet, obtained during the crushing of the tablet, is noted. The test is validated if the individual values are greater than 4 kp.

5. Friability measurement

10 The friability measurement test is carried out according to European pharmacopoeia 2.9.7, on 6.5 g of tablets, i.e. approximately 13 tablets, for 4 min at 25 R/min. The percentage loss of weight is calculated and the absence or presence of a cleaved tablet is verified. The test is validated if the percentage loss of weight is less than or equal to 1% and no tablet is cleaved.

15 6. Disintegration test in medium with pH=1.2

The disintegration test in medium with pH 1.2 is carried out according to European pharmacopoeia 2.9.1, on 12 tablets with observation of the disintegration time for the external clopidogrel layer, and then after 120 minutes of test, the appearance of the cores is observed. The test is validated if the external layer is disintegrated in less than 15 min and if
20 no core is disintegrated and/or no more than two cores are swollen.

7. Preliminary results**Table 3: Test at 25% talc**

Characteristics parameters	R1		R2		R3	
	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2
Machine rate (tabl/h)	50 000		50 000		50 000	
Shoe rotation speed (rpm)	35	45	35	45	35	45
Main compressive force (kN)	2.0	24.9	0.8	18.0	1.2	21.9
Filling height (mm)	2.53	6.05	2.52	6.82	2.52	6.53
Penetration (mm)	5.72	2.89	5.72	2.88	5.72	2.88
Weight (mg)	352.15	512.0	352.8	512.2	352.8	513.6
Centring	compliant		compliant		compliant	
Average hardness (kp)	8.8		6.4		7.2	
Min-max hardness (kp)	7.7 – 9.2		5.2 – 8.5		5.5 – 9.2	
Thickness (min-max)	5.74 – 5.81		5.87 – 5.91		5.76 – 5.83	
Friability (%) T4	0%		0%		0%	
Disintegration of external layer at a pH=1.2 (min)	4 min		4 min		7 min	
Disintegration of the core at a pH= 1.2	After 120 min 12 non-compliant disintegrated tablets		After 120 min 12 non-compliant disintegrated tablets		After 120 min 10 non-compliant disintegrated tablets	

Table 4: Test at 50% talc

Characteristics parameters	R1		R2		R3	
	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2
Machine rate (tabl/h)	50 000		50 000		50 000	
Shoe rotation speed (rpm)	35	45	35	45	35	45
Main compressive force (kN)	1.9	25.4	0.8	18.5	1.2	21.7
Filling height (mm)	2.56	6.04	2.56	6.77	2.56	6.51
Penetration (mm)	5.72	2.89	5.72	2.89	5.72	2.89
Weight (mg)	349.9	512.5	350.2	516.9	349.85	515.75
Centring	compliant		compliant		compliant	
Average hardness (kp)	8.5		6.7		7.4	
Min-max hardness (kp)	6.6 – 10.4		5.3 – 9.4		5.2 – 9.2	
Thickness (min-max)	5.72 – 5.78		5.82 – 5.86		5.79 – 5.80	
Friability (%) T4	0%		0%		0%	
Disintegration of external layer at a pH=1.2 (min)	8 min		6 min		7 min	
Disintegration of the core at a pH= 1.2	After 120 min 2 tablets swollen but not disintegrated, therefore compliant		Compliant, interruption after 120 min		Compliant, interruption after 120 min	

Table 5: Test at 100% talc

Characteristics parameters	R1		R2		R3	
	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2	Station 1	Station 2
Machine rate (tabl/h)	50 000		50 000		50 000	
Shoe rotation speed (rpm)	35	45	35	45	35	45
Main compressive force (kN)	2.0	24.4	0.9	18.0	1.2	22.0
Filling height (mm)	2.49	6.04	2.52	6.90	2.51	6.54
Penetration (mm)	5.72	2.89	5.72	2.88	5.72	2.88
Weight (mg)	351.0	512.7	350.8	516.1	350.5	515.7
Centring	compliant		compliant		compliant	
Average hardness (kp)	8.7		7.1		6.1	
Min-max hardness (kp)	7.6 – 10.8		5.0 – 9.0		4.6 – 8.1	
Thickness (min-max)	5.73 – 5.74		5.77 – 5.86		5.7 – 5.8	
Friability (%) T4	0%		0%		0%	
Disintegration of external layer at a pH=1.2 (min)	5 min		5 min		7 min	
Disintegration of the core at a pH= 1.2	Compliant, interruption after 120 min		Compliant, interruption after 120 min		Compliant, interruption after 120 min	

In terms of physical characteristics (weight, hardness, thickness, friability, disintegration time of the external layer), the talc percentage of the gastro-resistant layer has only a slight effect. On the other hand, this talc percentage has a notable influence on the gastroresistance of the aspirin core. In particular, it is confirmed that an aspirin core of which the gastro-resistant layer contains 25% of talc does not withstand the double compression phase and results in aspirin cores which are not gastro-resistant.

8. Establishment of dissolution profiles

The establishment of the dissolution profile is carried out according to Japanese pharmacopoeia 6.10, on six tablets. The assaying of the clopidogrel and of the aspirin is carried out by liquid phase chromatography, according to Japanese pharmacopoeia 2.01.

The tablets are immersed in a first acidic dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2. Samples are taken at 15 and 30 minutes and the clopidogrel is assayed.

After two hours in this first dissolution medium, the aspirin is assayed. 10% of the total dose of aspirin must at most be found in the medium. Next, the tablets are immersed individually in a second dissolution medium at a pH of approximately or equal to 6.8. Samples are taken at 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes, and the aspirin is assayed.

5 The average dissolution profiles are indicated in Figure 8 for uncoated tablets comprising 25%, 50% or 100% by weight of talc in the gastro-resistant layer. Figure 8a shows the dissolution profiles of the external layer of clopidogrel powder in the first dissolution medium, Figure 8b shows the dissolution profiles of the aspirin core in the first dissolution medium, and Figure 8c shows the dissolution profiles of the aspirin core in the
10 second dissolution medium.

It is noted in these figures that a gastro-resistant layer containing 25% of talc does not make it possible to obtain a tablet of which the aspirin core is gastro-resistant.

Example 3: Stability

15 The conditions for storing a tablet according to the invention and a tablet according to application WO 00/66130, packaged in an aluminium blister pack sealed with a sheet of aluminium, are compared in the table below:

Tablet according to WO 00/66130	• Storage time of 24 months, "store at a temperature below 25°C" • Storage time of 18 months, "store at a temperature below 30°C"
Tablet according to the invention	• Storage time of 36 months. No particular storage conditions.

20 These storage conditions clearly illustrate the better stability of the tablet according to the invention. These storage conditions are therefore less restrictive than those of the tablet according to WO 00/66130 and they prove to be particularly advantageous for countries which can have temperatures above 25 or 30°C.

Claims

1. Pharmaceutical tablet comprising a core and an external layer, the core comprising acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the external layer comprising clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the core being separated from the external layer by a three-layer coating composed of a gastro-resistant layer inserted between two isolating layers, the gastro-resistant layer comprising at least one gastro-resistant polymer and at least 40% by weight of talc, relative to the weight of gastro-resistant polymer.
2. Tablet according to Claim 1, the tablet of which has a volume of less than 500 mm³.
3. Tablet according to either one of the preceding claims, such that the tablet is capable of releasing in vitro:
 - at least 70% by weight of clopidogrel or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a first acidic dissolution medium at a pH of approximately or equal to 1.2 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with Japanese pharmacopoeia 6.10 "Dissolution test", over the course of 30 min while at the same time releasing at most 10% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof, over the course of 120 min, then
 - at least 65% by weight of acetylsalicylic acid or the pharmaceutically acceptable salt thereof in a second dissolution medium of buffered solution at a pH of approximately or equal to 6.8 with a type 1 dissolution apparatus in accordance with Japanese pharmacopoeia 6.10 "Dissolution test", over the course of 90 min.
4. Tablet according to any one of the preceding claims, in which the composition of the isolating layers is identical and comprises hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose and/or polyvinyl alcohol.
5. Tablet according to any one of the preceding claims, in which the clopidogrel and the acetylsalicylic acid are present in a clopidogrel/acetylsalicylic acid molar ratio of between 0.35 and 0.45.
6. Process for manufacturing a tablet according to any one of Claims 1 to 5, said process comprising the following steps:
 - (i) preparing a core comprising acetylsalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - (ii) coating the core, so as to obtain a coated core, with a three-layer coating composed of a gastro-resistant layer inserted between two isolating layers,

(iii) compression-coating the coated core obtained in step (ii) with the powder comprising the clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof, so as to obtain a tablet.

5 7. Process according to Claim 6, in which step (ii) is carried out by means of three successive coating steps.

8. Process according to Claim 7, in which the core bearing a first isolating layer is coated with an amount of gastro-resistant layer representing at least 20% by weight, relative to the total weight of the core.

10 9. Process according to any one of Claims 6 to 8, in which the ratio of the weight of the external layer to the weight of the core is included in a range from 2.5 to 3.2.

10. Process according to any one of Claims 6 to 9, in which step (iii) is a double compression carried out in two substeps:

- an intermediate compression of the core coated with a first part of the clopidogrel powder in order to obtain a pre-tablet, then

15 - a final compression of the pre-tablet with the other part of the clopidogrel powder.

11. Process according to Claim 10, in which the compressive force applied during the intermediate compression is less than the compressive force applied during the final compression.

20 12. Process according to any one of preceding Claims 6 to 11, also comprising a film-coating step.

25 13. Tablet according to any one of Claims 1 to 5, for use in the treatment of a pathological condition induced by platelet aggregation, including stable or unstable angina, cardiovascular and cerebrovascular system disorders, for instance thromboembolic disorders associated with atherosclerosis and with diabetes, such as unstable angina, stroke, post-angioplasty restenosis, endarterectomy or the insertion of metal endovascular prostheses, or thromboembolic disorders associated with the post-thrombolysis re-thrombosis, with infarction, with dementia of ischaemic origin, with peripheral arterial diseases, with haemodialysis, with atrial fibrillation, or else during
30 the use of vascular prostheses, of aortocoronary bypasses, or else during radiotherapy in order to reduce the side effects thereof.

1/5

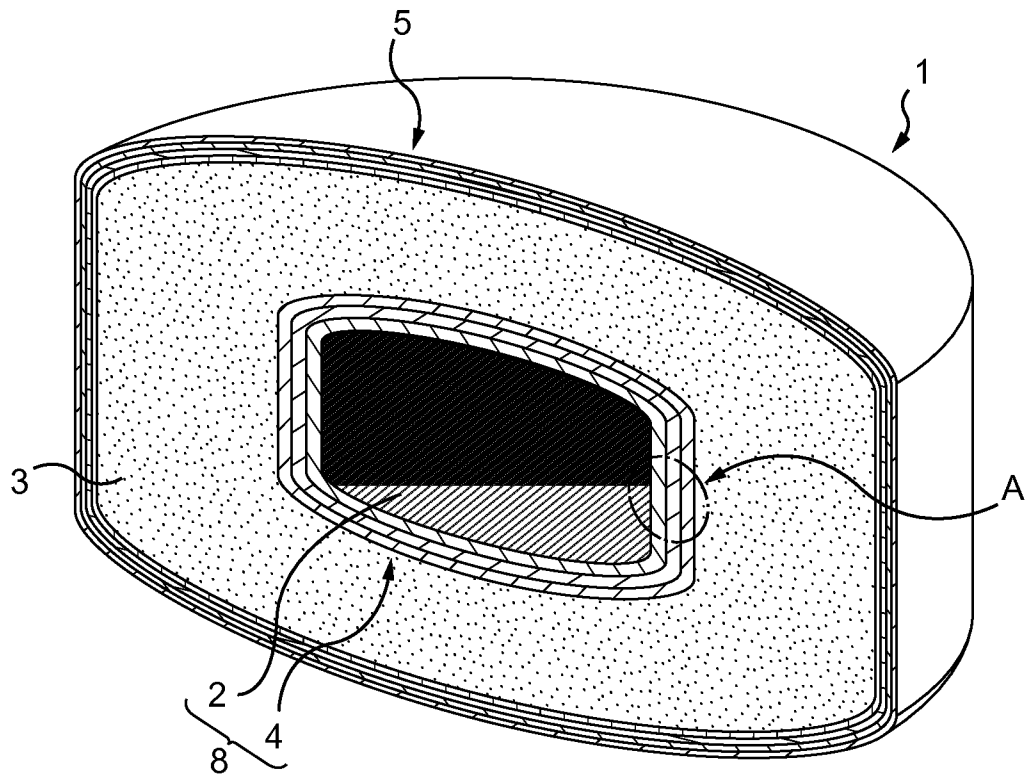


Fig. 1

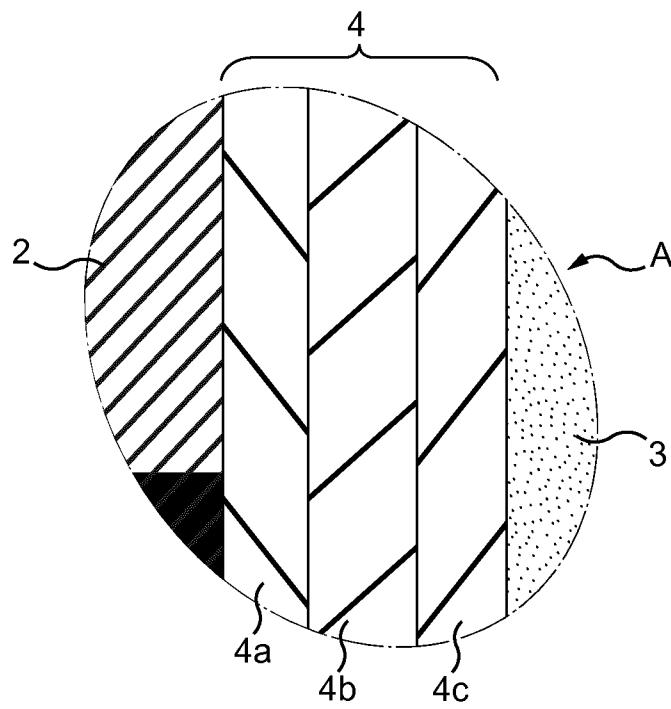


Fig. 2

2/5

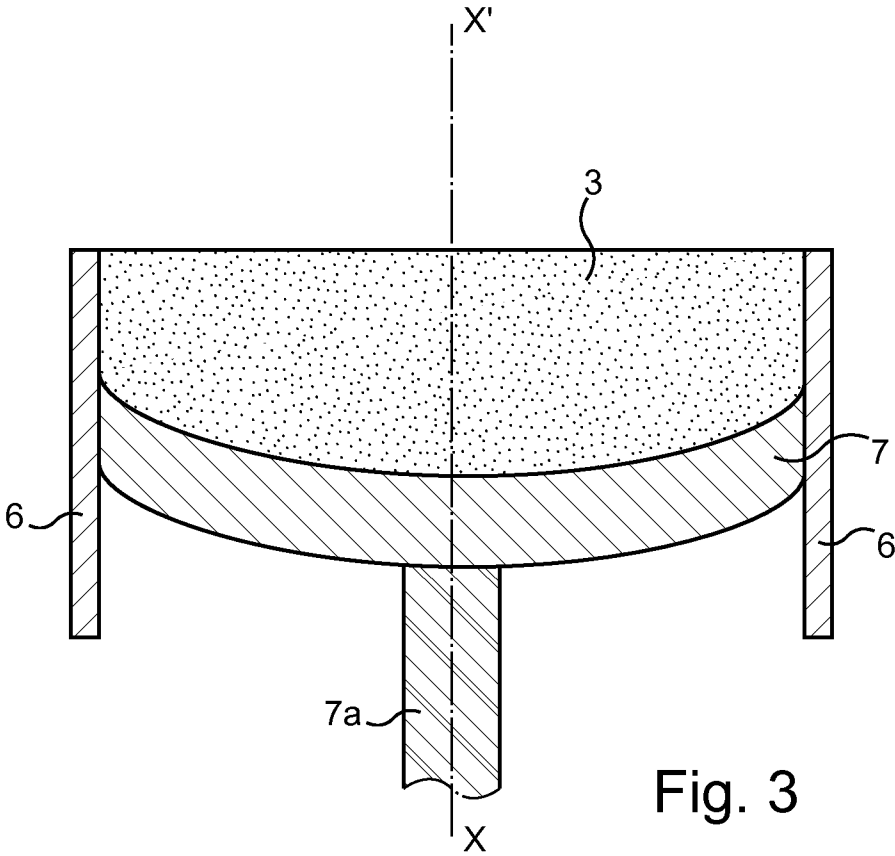


Fig. 3

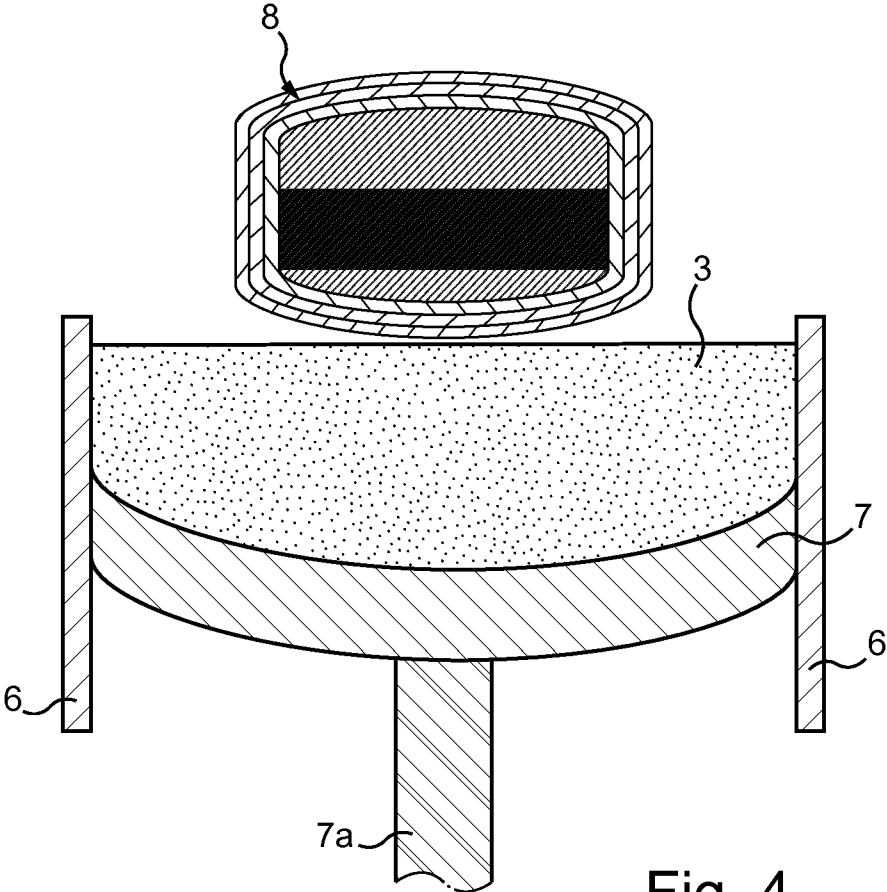
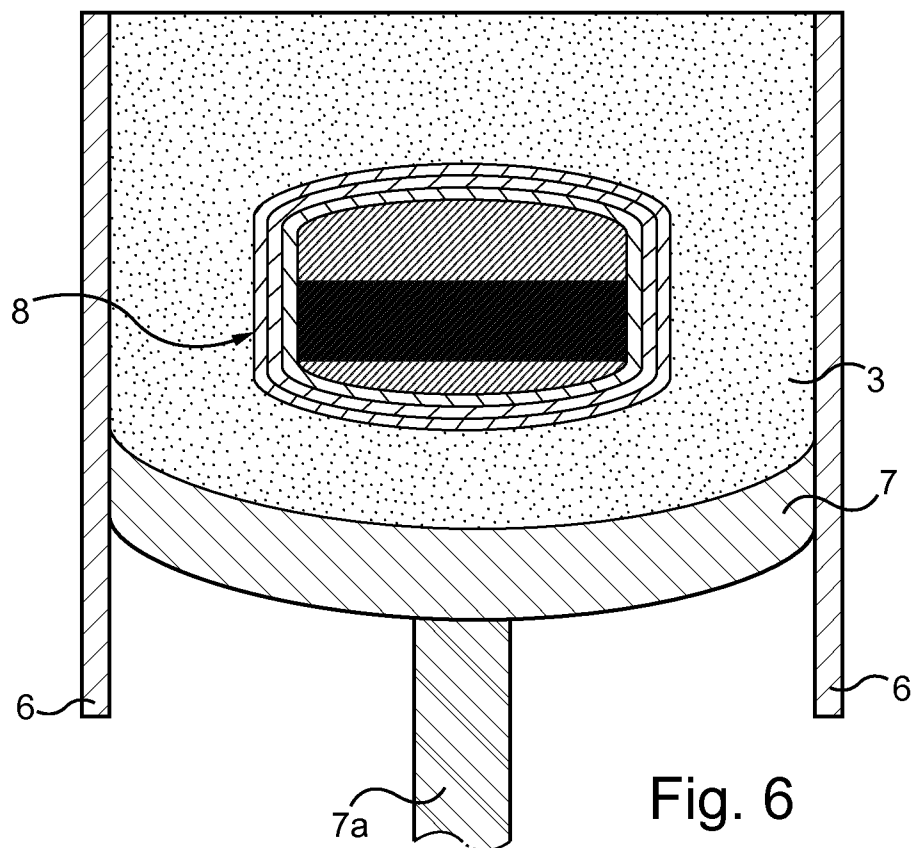
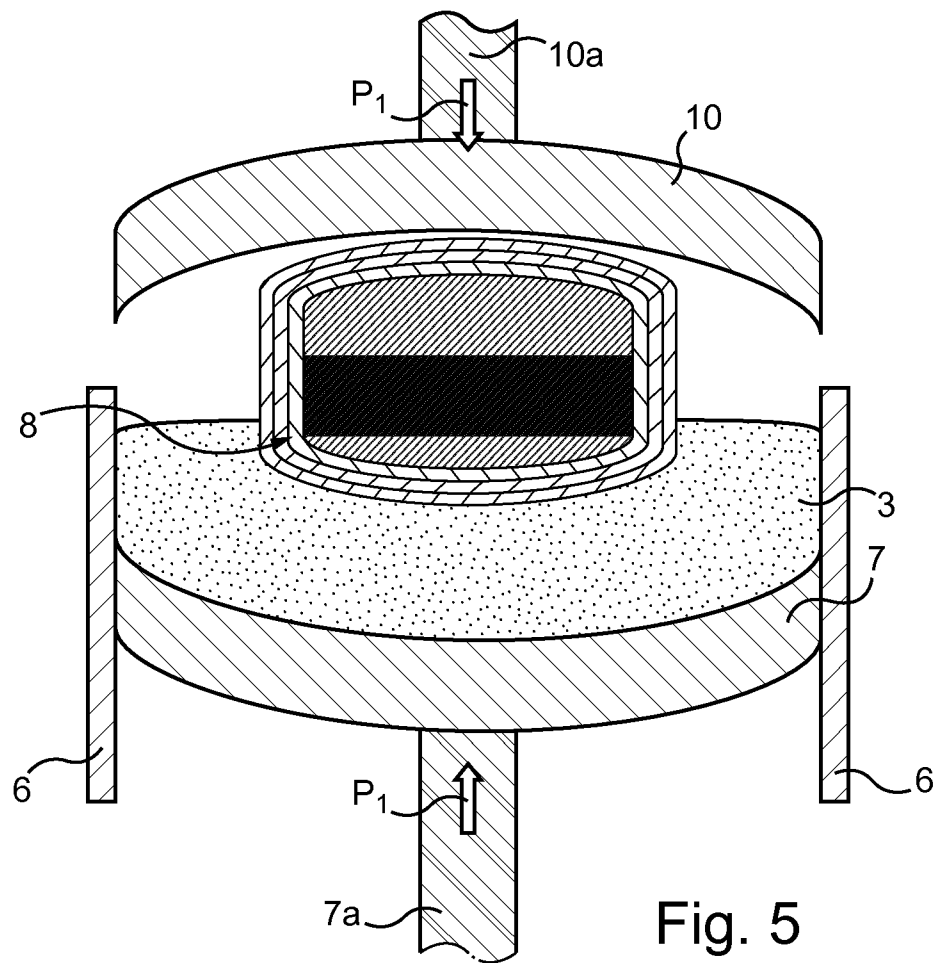


Fig. 4

3/5



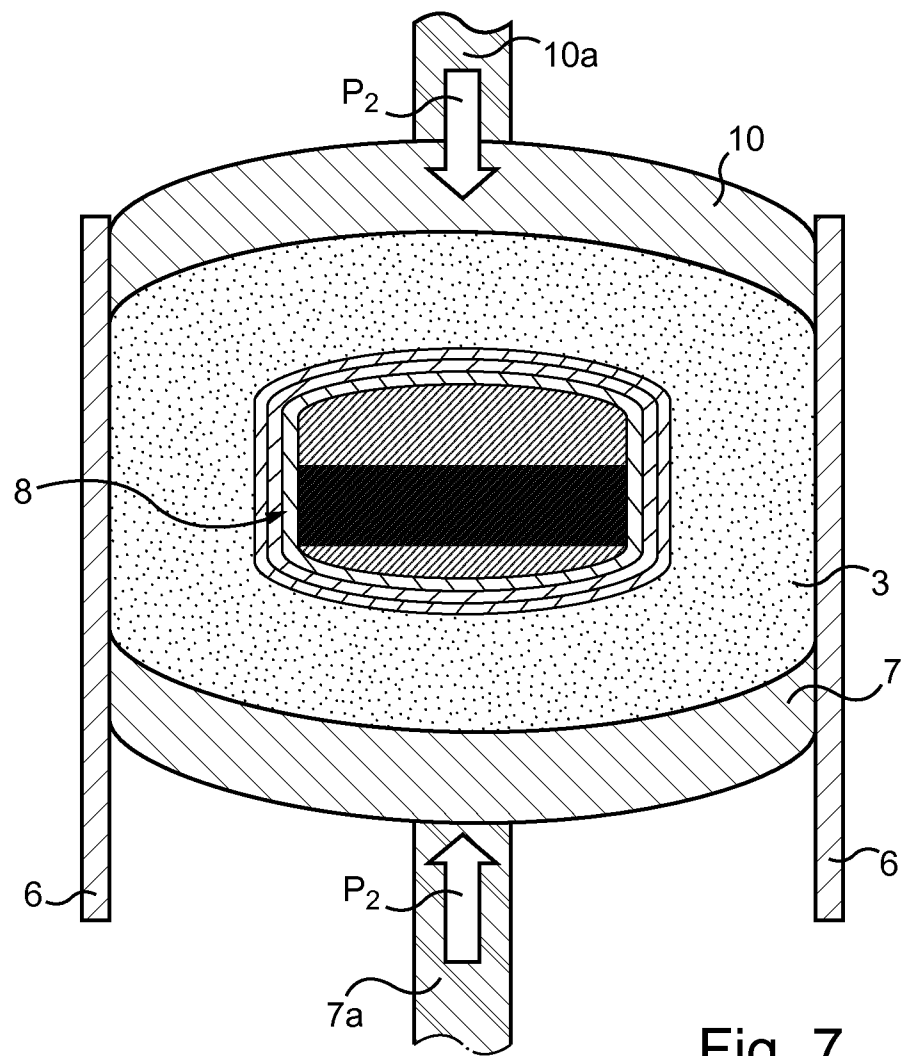


Fig. 7

5/5

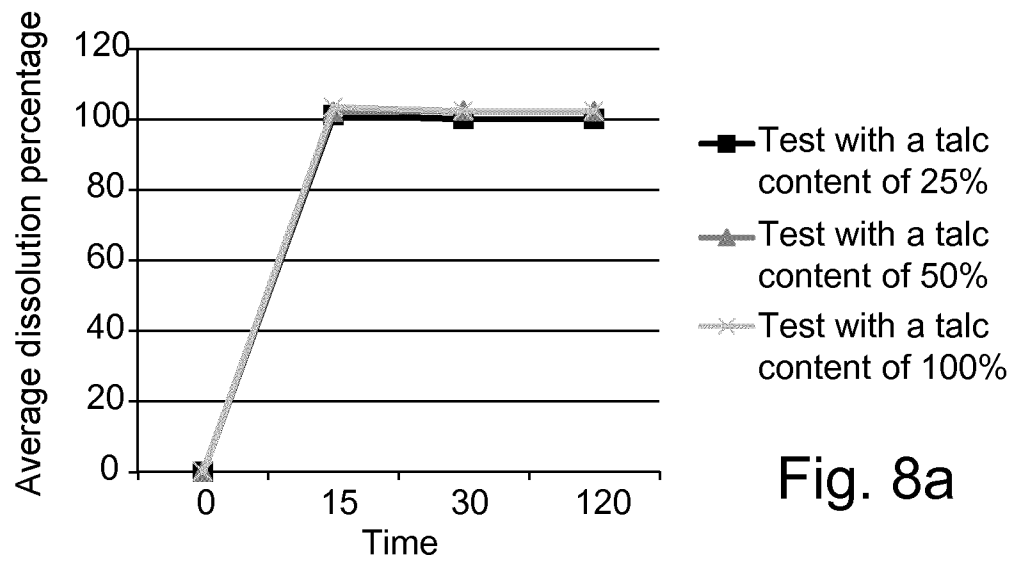


Fig. 8a

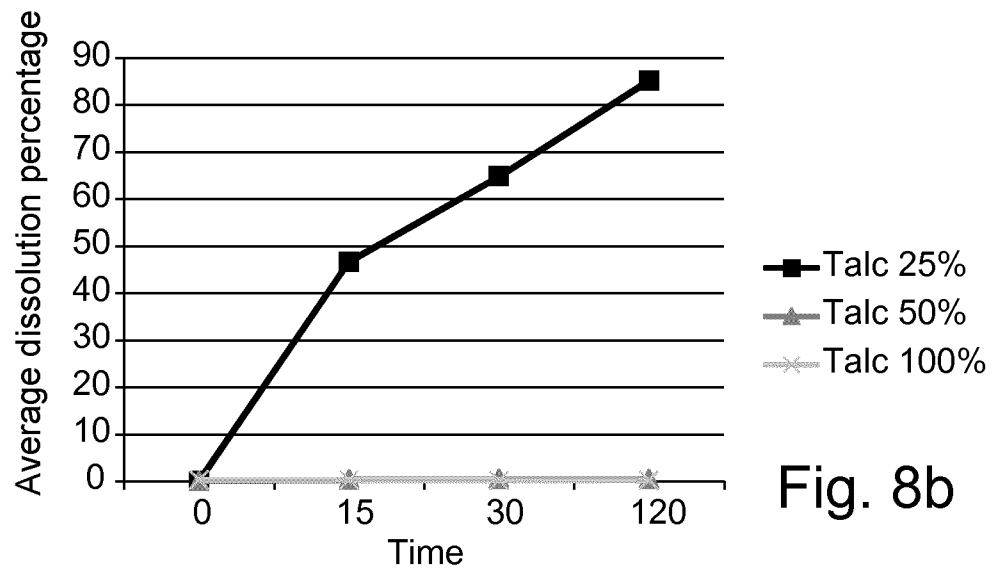


Fig. 8b

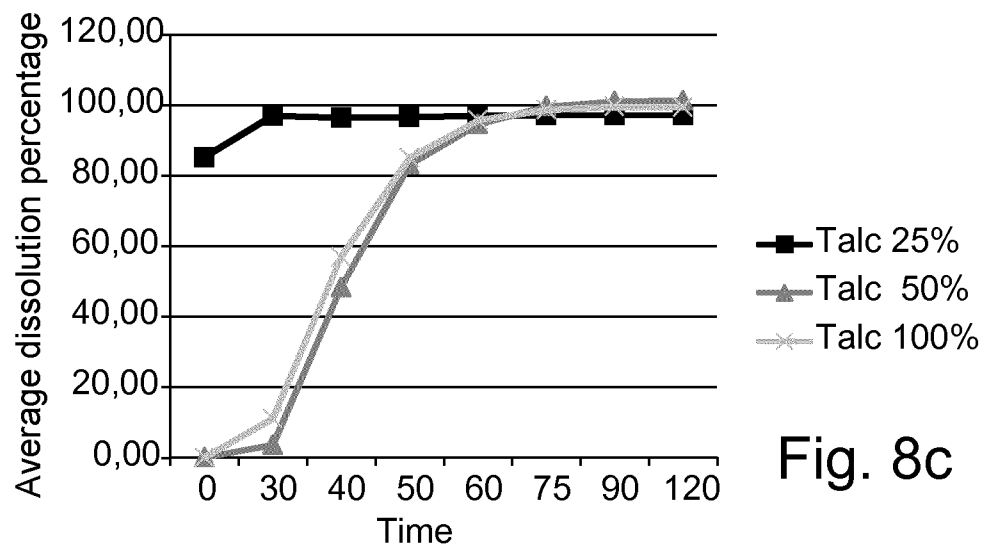


Fig. 8c

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/066110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/435 A61K31/60 A61K31/621
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/29753 A1 (SANOFI SA [FR]; BERNAT ANDRE [FR]; HERBERT JEAN MARC [FR]; SAVI PIERRE) 21 August 1997 (1997-08-21) cited in the application page 3 - page 8; claims 1-13 -----	1-13
A	FR 2 792 836 A1 (SANOFI SA [FR]) 3 November 2000 (2000-11-03) the whole document -----	1-13
A	WO 2011/110989 A1 (WOCKHARDT LTD [IN]; GUNDU RAMAKANT KASHINATH [IN]; DABRE RAHUL SUDHAKA) 15 September 2011 (2011-09-15) page 1 - page 7; claims 1-9 -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2014

Date of mailing of the international search report

11/11/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, Isabelle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/066110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9729753	A1	21-08-1997	AT 218870 T 15-06-2002
		AU 715655 B2 10-02-2000	
		BR 9707556 A 27-07-1999	
		CA 2246289 A1 21-08-1997	
		CN 1211922 A 24-03-1999	
		CZ 9802499 A3 11-11-1998	
		DE 69713287 D1 18-07-2002	
		DE 69713287 T2 19-12-2002	
		DE 122010000030 I1 21-10-2010	
		DK 0881901 T3 07-10-2002	
		EE 9800247 A 15-02-1999	
		EP 0881901 A1 09-12-1998	
		ES 2176684 T3 01-12-2002	
		FR 2744918 A1 22-08-1997	
		HK 1017850 A1 30-01-2004	
		HU 9901144 A2 28-09-1999	
		IL 125848 A 21-11-2000	
		IS 4827 A 18-08-1998	
		JP 3662028 B2 22-06-2005	
		JP H11510818 A 21-09-1999	
		NO 983812 A 09-10-1998	
		NO 2010015 I1 26-07-2010	
		NZ 331444 A 27-04-2001	
		PL 327923 A1 04-01-1999	
		PT 881901 E 30-09-2002	
		RU 2184547 C2 10-07-2002	
		SK 110598 A3 11-01-1999	
		TR 9801608 T2 23-11-1998	
		US 5989578 A 23-11-1999	
		WO 9729753 A1 21-08-1997	
FR 2792836	A1	03-11-2000	AR 023789 A1 04-09-2002
		AU 4303600 A 17-11-2000	
		BR 0010194 A 13-02-2002	
		CA 2371231 A1 09-11-2000	
		CN 1359294 A 17-07-2002	
		CZ 20013887 A3 13-02-2002	
		EE 200100559 A 17-02-2003	
		EP 1178809 A1 13-02-2002	
		FR 2792836 A1 03-11-2000	
		HU 0202329 A2 28-10-2002	
		IS 6084 A 25-09-2001	
		JP 2002543137 A 17-12-2002	
		MX PA01011071 A 22-07-2002	
		NO 20015295 A 21-12-2001	
		NZ 514248 A 30-06-2003	
		PL 351923 A1 30-06-2003	
		SK 15542001 A3 05-02-2002	
		TR 200103039 T2 21-01-2002	
		UY 26131 A1 29-12-2000	
		WO 0066130 A1 09-11-2000	
WO 2011110989	A1	15-09-2011	CA 2792232 A1 15-09-2011
		EP 2544887 A1 16-01-2013	
		US 2013059062 A1 07-03-2013	
		WO 2011110989 A1 15-09-2011	

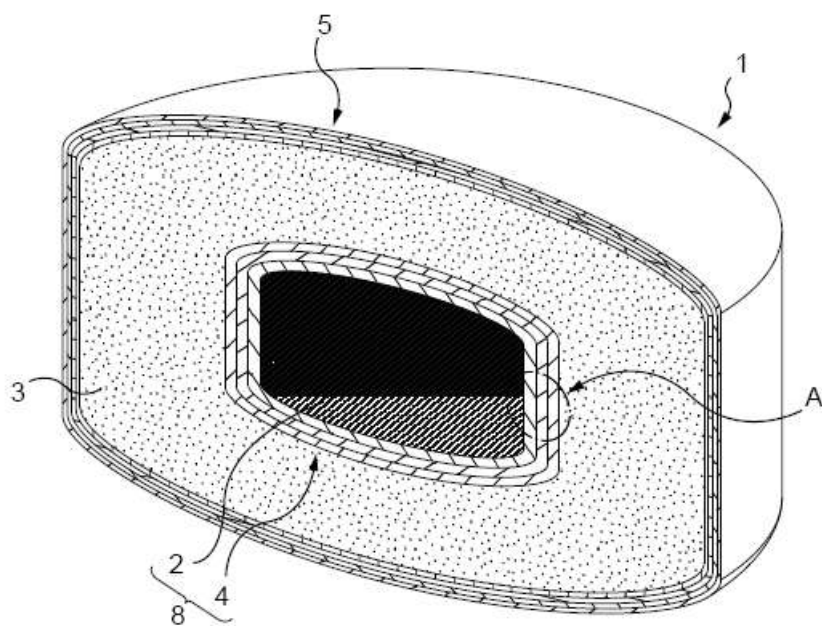


Fig. 1

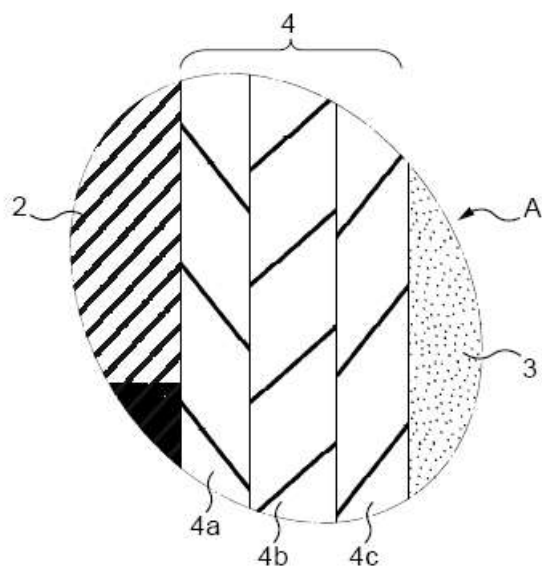


Fig. 2

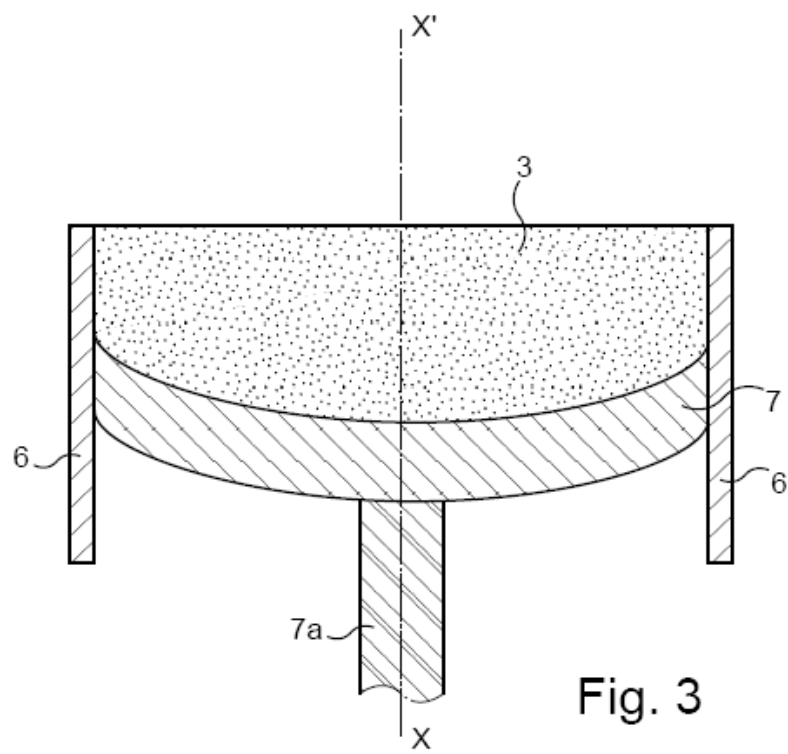


Fig. 3

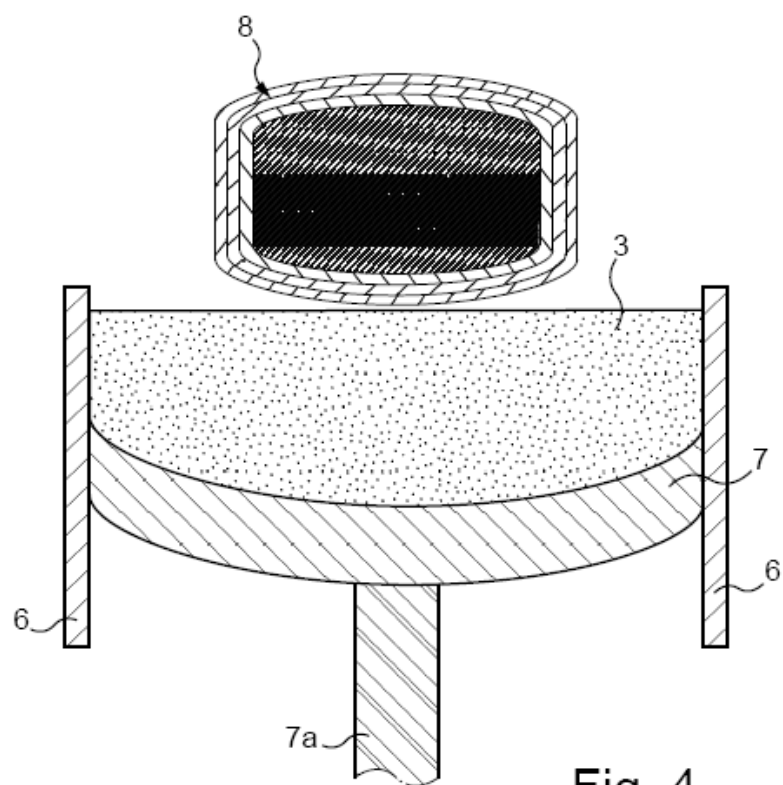
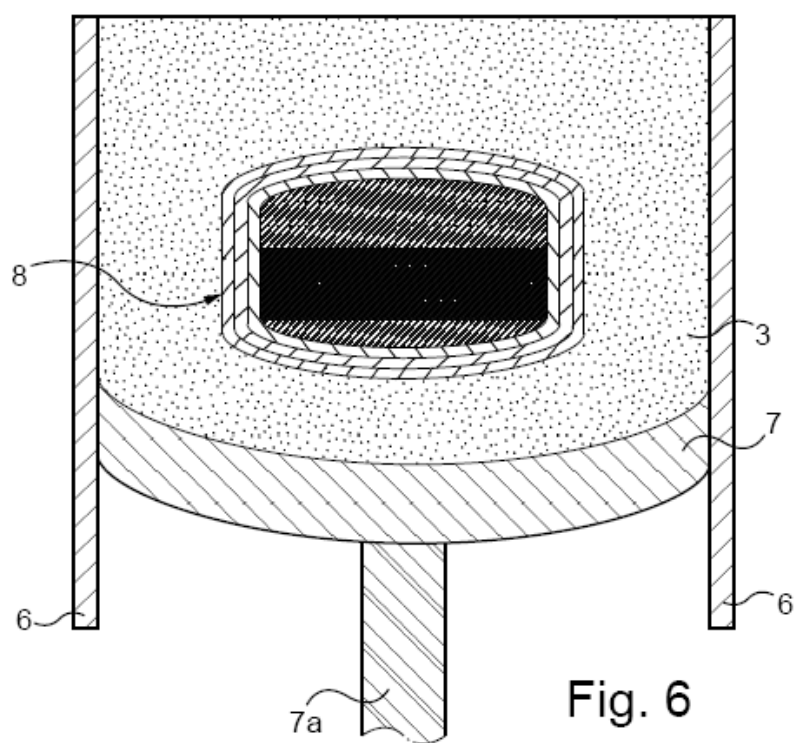
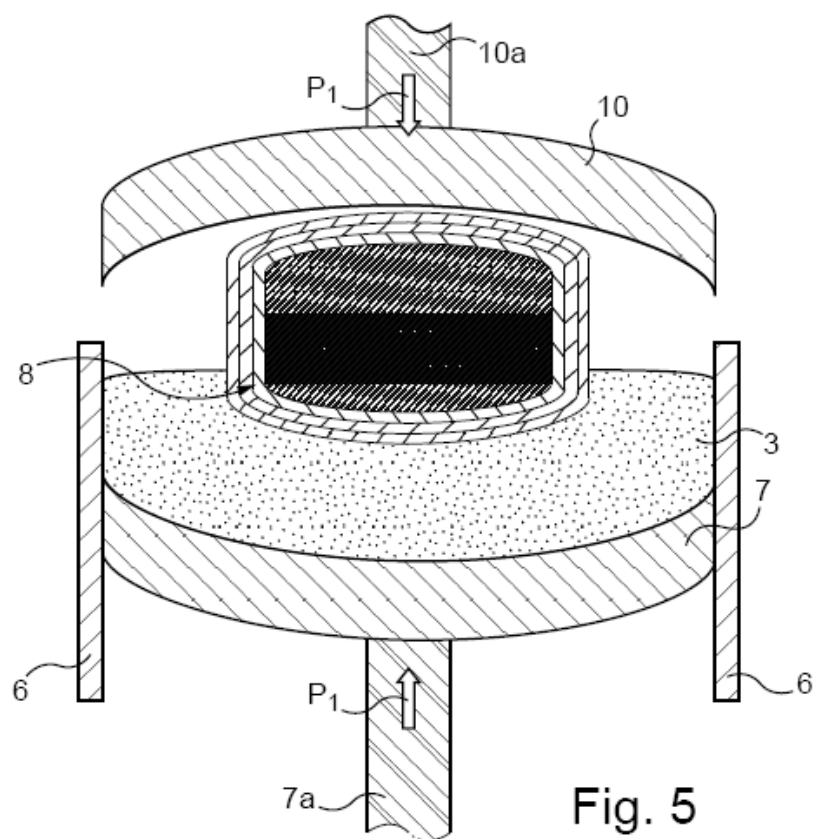


Fig. 4

3/5



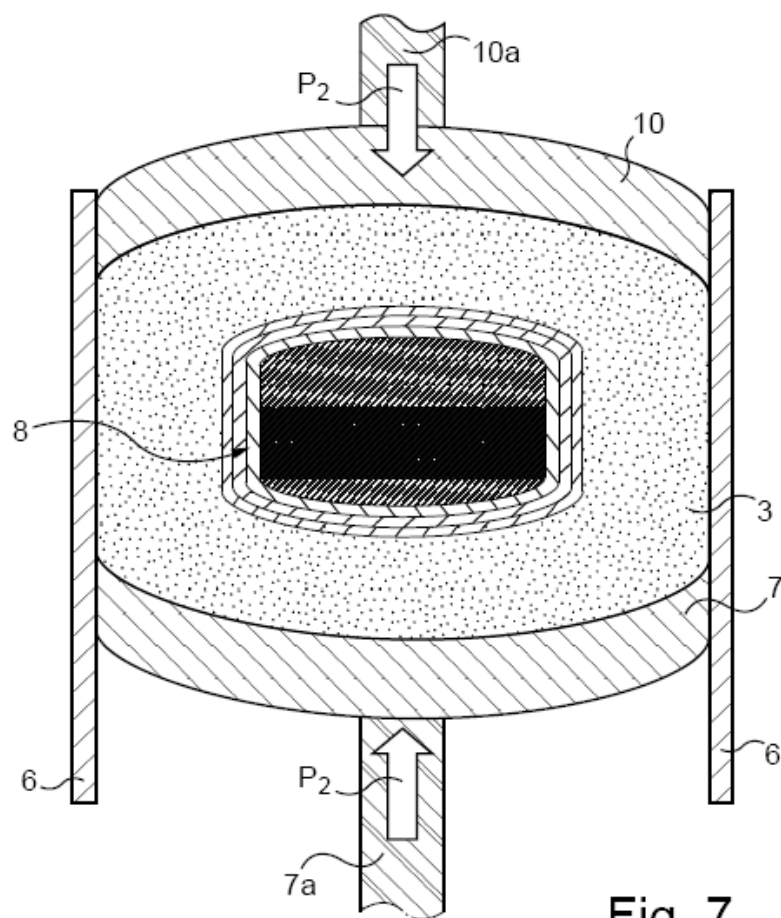


Fig. 7

5/5

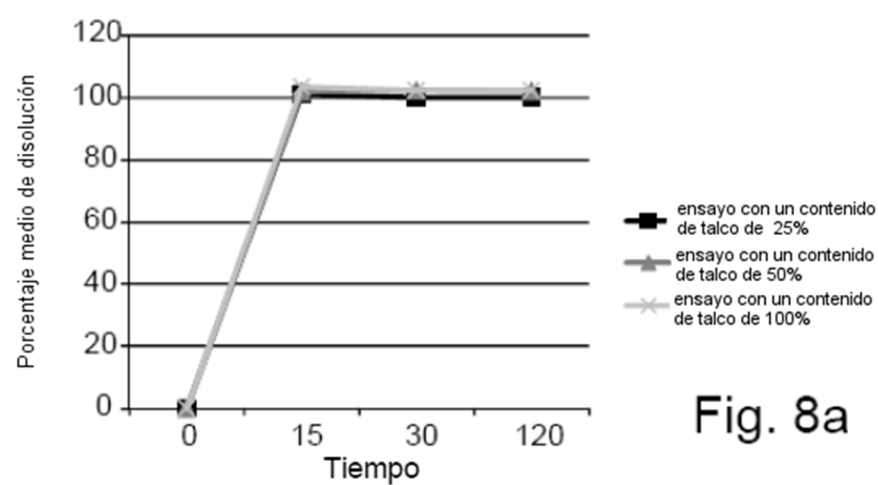


Fig. 8a

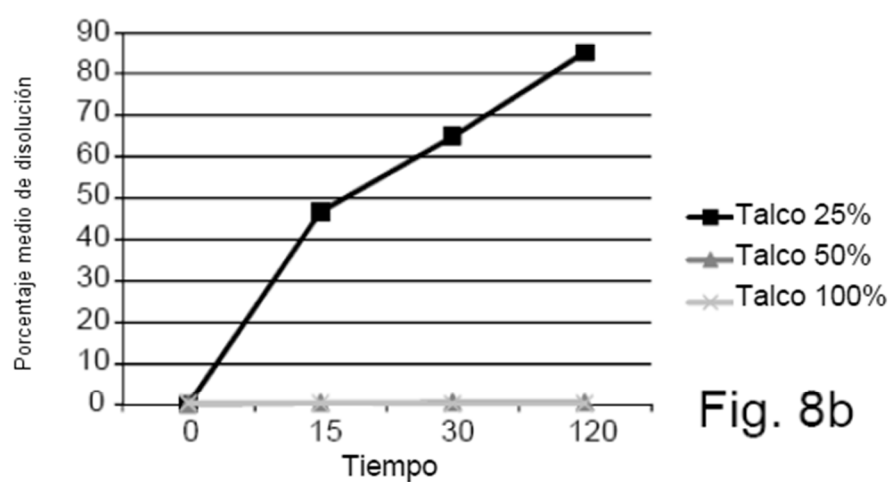


Fig. 8b

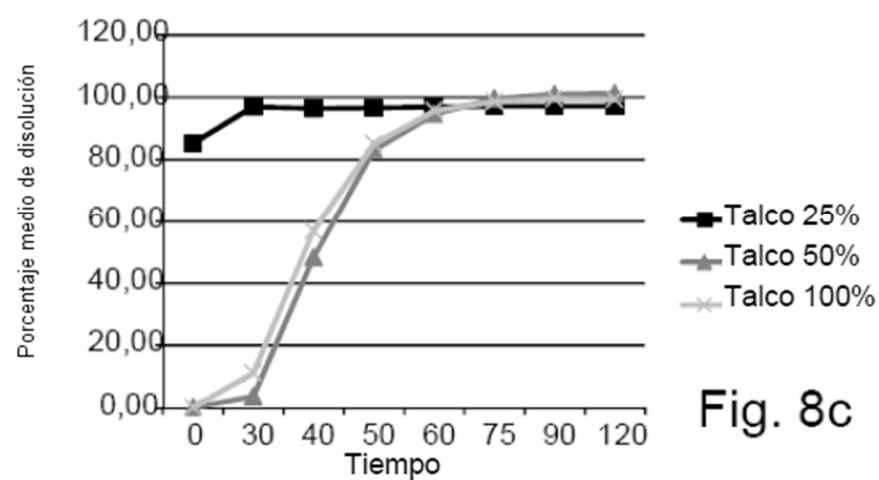


Fig. 8c

COLOMBIA

PODER

El (los)

SANOFI

Domiciliados en
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección para

con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de **patentes** de invención, su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan. Con relación a los derechos anteriormente mencionados o en defensa de estos

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales. .

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy
en
por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

SANOFI

Of
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, obtain the protection for

which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

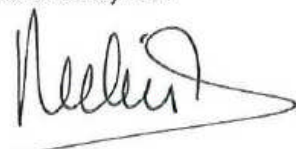
- a) Obtainment of **patents**, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; with regard to the above mentioned rights or in defense of the same.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 20 January 2012

in Paris

by

Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.co



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de. *Son étude*

Attesté

5. à Paris

6. le. *12 AVR. 2012*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *24508*

9. Sceau :

10. Signature :
Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature et du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par M. Michaël FREDIER
Tel direct : 01 53 53 53 00 / Fax : 01 53 53 53 01
Mail : mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICAT NOTARIAL

Je soussigné, Maître Antoine BAILLY, notaire soussigné de la Société Civile Professionnelle « BAILLY-POMMERY-CAURO » titulaire d'un Office Notarial à Paris (8^{ème}) 30, rue la Boétie.

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFIE ET ATTESTE QUE :

I. SANOFI est une Société Française immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de PARIS sous le N° 395 030 844 et dont le siège est sis à Paris (75008), 54 rue La Boétie, que celle-ci est valablement constituée conformément aux lois françaises.

II. Mme Josiane MERLIER est bien connue de moi et est la personne ayant signé le document ci-avant.

III. Mme Josiane MERLIER dispose en sa qualité de Directeur Administration Brevets, des pouvoirs de représentation suffisants et est dûment qualifiée pour signer et représenter la Société SANOFI pour l'objet du document ci-avant.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75008), 54 rue La Boétie, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Fait à PARIS,
Le 11 avril 2012

Hecho en PARÍS,
El 11 de abril 2012



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24507

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

5 **COMPRIMIDO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y
CLOPIDOGREL**

SANOFI

10 **Resumen**

15 La presente invención se refiere a un comprimido que comprende un núcleo y una
capa externa, comprendiendo el núcleo ácido acetilsalicílico o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables y comprendiendo la capa externa clopidogrel o una de sus
sales farmacéuticamente aceptables, estando separado el núcleo de la capa externa por un
recubrimiento de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos
capas aislantes.

20 Sin figuras