

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creacio
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-019249- -00003-0000

Fecha: 2016-04-15 16:12:27 Dep. 2020 DIR.NUEVA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACION,
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

3V

Re.: Expediente No. **16 019249**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
**"COMPRIMIDO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Y CLOPIDOGREL"**
Solicitantes: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **1135** notificado el **16 de febrero de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a la descripción

El examinador objetó la claridad y concisión de la descripción de la invención, debido a que menciona uno de los principios activos como "Aspirina", lo cual no se considera correcto, porque Aspirina® corresponde a una marca registrada que identifica un producto farmacéutico específico en el mercado (cuyo titular no es el mismo solicitante de la invención), pero que es susceptible de que sus características sean modificadas con el paso tiempo. En atención a la objeción del examinador, en esta oportunidad se presenta una descripción modificada en la cual se ha reemplaza el termino propietario "Aspirina" por el nombre internacional no propietario "ácido acetilsalicílico".

El examinador también objetó la claridad y concisión de la descripción debido a que al divulgar la obtención de la composición reclamada dentro de la solicitud dentro del ejemplo 1, se menciona que "Aspirina más almidón tiene un peso total de 111.111 mg", pero no se discrimina de este total cuanta cantidad es de ácido acetilsalicílico y cuanta cantidad es de almidón. Con respecto a esta objeción, respetuosamente no consideramos necesario discriminar dicha cantidad ya que una persona del oficio normalmente versada en la materia puede determinar cuál es la cantidad de almidón con base a la información divulgada en la descripción (ver pág. 7, líneas 33-34).

2. Modificación a las reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se modificó la reivindicación 1 para aclarar que las capas aislantes están compuestas de un agente formador de película.
- Se modificó además la reivindicación 1 para especificar que el polímero gastrorresistente comprende un polímero gastrorresistente entre 40% a 50% en peso de talco, con respecto al peso del polímero gastrorresistente.
- Se modificó la reivindicación 3 para mejorar la redacción y precisar la composición de los componentes del comprimido en términos de rangos concretos.
- Se modificó la reivindicación 4 para incluir las composiciones alternativas en reivindicaciones dependientes adicionales (ver reivindicaciones 5 y 6 en el nuevo pliego).
- Se modificó la reivindicación 6 para especificar que con el recubrimiento por compresión del núcleo recubierto se obtiene un comprimido recubierto por una capa externa (ver reivindicación 8 en el nuevo pliego).
- Se modificó la reivindicación 8 para especificar que la cantidad de capa gastrorresistente representa entre el 20% al 80% en peso con respecto al peso total del núcleo (ver reivindicación 10 en el nuevo pliego).
- Se eliminó la reivindicación 13 referente a usos de la compasión farmacéutica reclamada en el tratamiento de diferentes patologías.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador ha objetado que el uso de la(s) reivindicación(es) 13 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14. En atención a la objeción del examinador, se han omitido la reivindicación 12 y 13 de la presente versión del pliego reivindicatorio.

4. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

Como se describe en el punto anterior, el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de vencer las objeciones del examinador. No obstante, se solita tener en cuenta lo siguiente:

- El examinador indica que la reivindicación 1 no es clara porque se menciona que la composición reclamada comprende "un núcleo y una capa externa", cuando en realidad la composición comprende un número mayor de capas. Se sugiere mencionar de manera específica las distintas capas reales que conforman la composición de acuerdo con lo que está soportado en la descripción. Respetuosamente se señala que

la reivindicación es clara en especificar que el comprimido farmacéutico reclamado comprende un núcleo y una capa externa separadas por un recubrimiento de tres capas, en donde dichas capas consisten en una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aislantes, tal y como se describe en la figura 1 de la publicación.

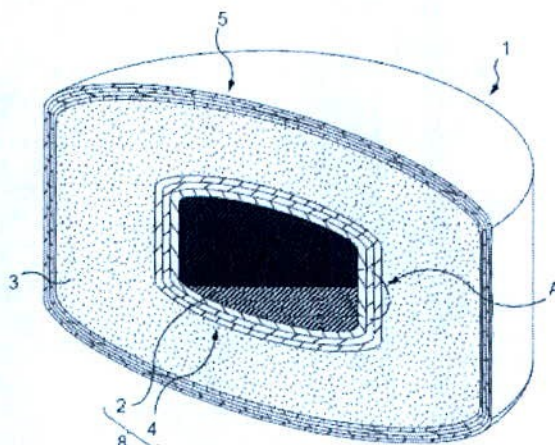


Fig. 1

Figura 1 de la publicación internacional. Vista seccional esquemática de un comprimido según la invención. El comprimido 1 comprende un núcleo 2 que comprende el ácido acetilsalicílico, y una capa 3 externa que comprende hidrogenosulfato de clopidogrel. El núcleo 2 está separado de la capa 3 externa por medio de un recubrimiento 4 de tres capas. El comprimido 1 puede comprender un recubrimiento de película 5. (ver pág. 13, líneas 6-14).

- El examinador señaló que la reivindicación 1 no es concisa, porque se menciona de manera general la conformación de la composición, como "capa gastrorresistente" y "capas aislantes", sin mencionar las características de las mismas, es decir, las sustancias que componen cada una de las capas y sus proporciones. Por lo tanto, se sugiere mencionar de manera específica qué sustancias conforman la capa gastrorresistente y las capas aislantes. Con respecto a esta objeción, respetuosamente se señala que la reivindicación 1 es clara en mencionar que la gastrorresistente comprende:

"al menos un polímero gastrorresistente y entre 40% a 50% en peso de talco, con respecto al peso del polímero gastrorresistente"

La reivindicación fue modificada para especificar que las capas aislantes comprenden

"un agente formador de película".

Con lo cual queda superada la objeción del examinador.

- El examinador señaló que las reivindicaciones 1 y 8 no son claras, porque se menciona el término "*al menos*", que se considera impreciso y no limitativo. Se sugiere mencionar la característica técnica esencia en la cantidad precisa o en función de un rango de valores. En atención a la objeción del examinador, las expresiones "*al menos*" en dichas reivindicaciones han sido sustituidas por rangos concretos.
- El examinador indicó que la reivindicación 3 no es clara, porque este reclama la prueba de disolución del comprimido de acuerdo a las instrucciones suministradas por la Farmacopea Japonesa, lo cual no es una característica técnica propia de la composición, sino un resultado a alcanzar, porque no solo corresponde a la solución propuesta en la solicitud, sino que incluye las alternativas presentes y futuras que conducen a este resultado. Con respecto a esta objeción, respetuosamente se señala que la redacción de la reivindicación ha sido modificada para expresar mejor que la

liberación de los compuestos del comprimido *in vitro* constituye una característica técnica de la invención y no un resultado a alcanzar. Adicionalmente, la referencia a la farmacopeia Japonesa se presenta como referencia para dar mayor precisión a la forma de cuantificar dicha liberación *in vitro*.

- El examinador indicó que la reivindicación 4 no es clara, porque al mencionar "hidroxipropilcelulosa y/o alcohol polivinílico", el opcionador y/o da a lugar a dos opciones que resultarían en modalidades particulares distintas. Toda vez que de utilizar "o" se obtendrá una composición que comprende solamente uno de estos componentes, pero de utilizar "y" se obtendrá una composición que comprende los dos componentes. Se sugiere reemplazar esta expresión definiendo la presencia de un solo componente o de los dos en combinación de acuerdo con la materia que tiene sustento en la descripción de la solicitud. En atención a esta objeción, se han separado las opciones alternativas en reivindicaciones dependientes (ver reivindicaciones 4, 5 y 6 en el nuevo pliego reivindicatorio).
- El examinador indicó que las reivindicaciones 6 y 10 no son claras, porque no se incluye la etapa de un recubrimiento final contemplada a lo largo del desarrollo de la composición reclamada. Además, no se menciona el desarrollo detallado de las capas aislantes y gastrorresistente que son intermedias a las que contienen los principios activos. Con respecto a esta objeción, respetuosamente se resalta que la etapa final de recubrimiento de película es una característica alternativa de la composición farmacéutica reclamada y que por lo tanto esta se ha incluido en una reivindicación dependiente (ver pág. 13, líneas 6-14 y reivindicación 14 en el nuevo pliego).

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente continuar su trámite y ordenar su publicación.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Nueva versión de la descripción.
- Recibo de pago por concepto de una (1) reivindicación adicional.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P4294

15 ABR. 2016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0034772

Bogotá D.C., Abril 13 de 2016 - 08:38:24

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	746195365	12/04/2016	17.215.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	40.000.00	40.000.00
			\$40.000.00

SON: **CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-019249- -00003-0000

Fecha: 2016-04-15 16:12:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 13 de 2016 - 08:38:32

PLIEGO REIVINDICATORIO MODIFICADA EN RESPUESTA AL
OFICIO 1135 – EXPEDIENTE 16 019249

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 entre 40% a 50% en peso de talco, con respecto al peso del polímero gastrorresistente, y comprendiendo las capas aislantes un agente formador de película.
2. El comprimido según la reivindicación 1, cuyo comprimido tiene un volumen inferior a 500 mm³.
3. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, de tal modo que el comprimido se caracteriza por liberar in vitro:
 - 70-85% 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
 - 65-80% 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.
4. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición de las capas aislantes es idéntica y comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
5. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición de las capas aislantes es idéntica y comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y hidroxipropilcelulosa
6. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición de las capas aislantes es idéntica y comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y alcohol polivinílico.
7. 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.
8. Un procedimiento para fabricar un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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 recubierto por una capa externa.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo por medio de tres etapas de recubrimiento sucesivas.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el núcleo que lleva una primera capa aislante se recubre con una cantidad de capa gastrorresistente que representa entre el 20% a 80% en peso, con respecto al peso total del núcleo.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, 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.
12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, 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.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que la fuerza de compresión aplicada durante la compresión intermedia es inferior a la fuerza de compresión aplicada durante la compresión final.
14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 8 a 12, que comprende también una etapa de recubrimiento con película.

**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
ácido acetilsalicílico.

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 al ácido
20 acetilsalicílico por una parte de la población, para la que es preferible que el ácido
acetilsalicílico 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 al ácido acetilsalicílico para proteger a la población que
35 presenta una particular sensibilidad al ácido acetilsalicílico. 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.

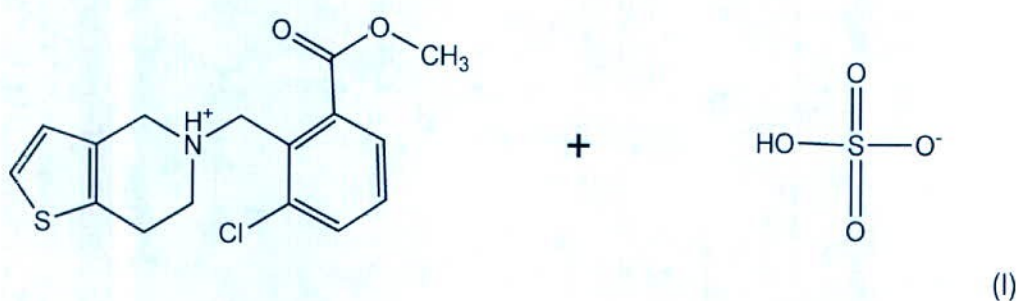
Se debe observar que, en el contexto de la presente solicitud, y a menos que se estipule otra cosa, los intervalos de los valores indicados se entiende que incluyen los límites.

- 5 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:

- 10 - 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
 15 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
 20 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
 25 clopidogrel y un procedimiento para obtener esta forma están más particularmente descritos en la solicitud WO 99/65915.

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
 30 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).

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 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).

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 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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,
-
- 30

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
35 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,

5 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.

10

El comprimido según la invención tiene un volumen inferior a 500 mm³, preferiblemente inferior a 450 mm³ y más preferiblemente inferior a 420 mm³.

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.

15

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.

20

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

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.

25

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 mm³. 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.

30

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

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

35

a la capa externa, el peso del comprimido recubierto con película es aproximadamente 480-600 mg, más preferiblemente 510-570 mg.

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.

- 15 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 ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico con almidón).

- 35 Según una realización preferida, el núcleo tiene una formulación que permite su compresión directa. De forma ventajosa, el núcleo comprende el ácido acetilsalicílico con almidón, un agente de fluidez (por ejemplo, sílice coloidal anhidra), un agente de carga

(ejemplo, 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.

5 Asimismo, la capa externa de clopidogrel tiene una formulación adecuada para la 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
10 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).

15 El comprimido según la invención puede comprender también un recubrimiento de película. De forma ventajosa, el recubrimiento de película está compuesto de cuatro capas 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
20 marcas impresas opcionales, y
- 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.

25 La invención se refiere también a un procedimiento para fabricar un comprimido 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
30 de tres capas compuesto de una capa gastrorresistente insertada entre dos capas aisladas,
- (iii) recubrir por compresión el núcleo recubierto obtenido en la etapa (ii) con el polvo que comprende el clopidogrel o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para obtener de este modo un comprimido.

35 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 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.

5 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 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
10 película seca sobre los núcleos, siendo recubiertos dichos núcleos 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
15 peso del peso total del núcleo, siendo dados los pesos después de secado. 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
20 caliente) con excipientes farmacéuticamente aceptables.

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
- 25 - 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. 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
30 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.

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
35 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.

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".

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

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

10 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 (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.

15 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 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.

25 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,
- 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,
- 30 - 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 externa 3,
- La Figura 4 es una vista análoga a la de la Figura 3, después del posicionamiento de un núcleo 8 recubierto,
- 35 - La Figura 5 es una vista análoga a la de las Figuras 3 y 4, durante una etapa de compresión intermedia,
- 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,

5

10

- 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 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 ácido acetilsalicílico en el 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 ácido acetilsalicílico 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

15

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 ácido acetilsalicílico**

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

- **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 EP/USP/JP	2,968
PEG 6000	Macrogol 6000P	0,742
Peso de la capa interna aislante		3,710

5

- **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

Peso del comprimido no recubierto: 512,684 mg

10

- **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 el ácido acetilsalicílico, 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,
- una tercera capa para obtener un aspecto de superficie lisa y que es capaz de recibir
- 10 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).

Dicho recubrimiento de película es particularmente adecuado cuando se desea obtener

15 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 dentro a fuera del comprimido 1:

- 20 - 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 composición química idéntica o diferente y/o un espesor idéntico o diferente. Preferiblemente, y como se

25 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 invención que se da más adelante, las cantidades de cada uno de los ingredientes son, a

30 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

35 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)

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

10 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.

15 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:

20 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
25 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 ácido acetilsalicílico

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

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

35 Se mezclan la el ácido acetilsalicílico 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.

Recubrimiento 4 de tres capas del núcleo 2 de ácido acetilsalicílico

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

- 5 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 cada una de las capas, siendo seguida cada deposición por secado.

- 10 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 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 :

- 15 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.

- 20 • 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.

- 25 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.

- 30 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

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

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

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 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.

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,

10 - 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.

15 La alimentación con núcleos de ácido acetilsalicílico 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).

20 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.

25 **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.

30 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.

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.

5 • 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.

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

• 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.

15 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.

20 • Deposición de la tercera capa:

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).

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

• 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

30 El efecto del contenido en talco de la capa gastrorresistente sobre la gastrorresistencia del ácido acetilsalicílico 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:

- 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 %,
- 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:

- 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

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

- 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 +/-5 % del valor medio y ninguno difiere en +/-10 %.

4. Resistencia de los comprimidos a la rotura

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

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.

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.

7. Resultados preliminares

Tabla 3: Ensayo con 25 % de talco

Características Parámetros	R1		R2		R3	
	Estación	Estación	Estación	Estación	Estación	Estación 2
	1	2	1	2	1	
Velocidad de la máquina	50.000		50.000		50.000	

(comprimidos/h)						
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 hinchan pero no se		Conforme, interrupción después de 120 min		Conforme, interrupción después de 120 min	

	disgregan, por lo tanto es conforme		
--	--	--	--

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 ácido acetilsalicílico. En particular, se confirma que un núcleo de ácido acetilsalicílico cuya capa gastrorresistente contiene 25 % de talco no resiste la fase de doble compresión y da como resultado núcleos de ácido acetilsalicílico 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 el ácido acetilsalicílico 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 el ácido acetilsalicílico. Se debe encontrar como máximo el 10 % de la dosis total de ácido acetilsalicílico 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 el ácido acetilsalicílico.

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.

5 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 ácido acetilsalicílico en el primer medio de disolución, y la Figura 8c presenta los perfiles de disolución del núcleo de ácido acetilsalicílico en el segundo medio de disolución.

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

Ejemplo 3: Estabilidad

15 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.

20 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.