



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 652**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02791763 .2**

96 Fecha de presentación : **03.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1455761**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas para la administración oral de heparina o derivados de la misma.**

30

Prioridad: **11.12.2001 IT MI01A2599**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73

Titular/es: **Cosmo Technologies Ltd.**
2, Duncairn Terrace
Bray, Wicklow, IE

72

Inventor/es: **Ajani, Mauro;**
Moro, Luigi y
Villa, Roberto

74

Agente:
Gómez-Acebo y Duque de Estrada, Ignacio

ES 2 312 652 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 312 652 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas para la administración oral de heparina o derivados de la misma.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral de heparina o heparinas de bajo peso molecular que tienen un peso molecular que varía de 1000 a 10000 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

10 Más particularmente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales de liberación controlada que contienen heparina (heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular) capaces de liberar de forma selectiva el ingrediente activo en el intestino.

15 Las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) crónicas, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, implican problemas terapéuticos que todavía se tienen que resolver de forma satisfactoria. El uso de los medicamentos disponibles hasta la fecha, tales como aminosalicilatos y pro-fármacos de los mismos, esteroides, agentes inmunosupresores, a menudo está restringido por los importantes efectos secundarios implicados así como por la eficacia, en algunas ocasiones, insuficiente.

20 Por lo tanto, se necesitan particularmente medicamentos más seguros, más eficaces que los disponibles actualmente.

25 Recientemente se ha sugerido el uso de heparina en el tratamiento parenteral de IBD: de hecho, aunque la etiología de IBD todavía se tiene que aclarar, su patogénesis está ligeramente más clara y esto puede justificar el uso de heparina en esta enfermedad.

30 En particular, el estado trombofílico observado frecuentemente en colitis ulcerosa favorece la coagulación intravascular localizada, que se confirma por la presencia de microtrombosis submucosales y por fenómenos vasculíticos de los vasos mesentéricos; además, siempre están presentes afecciones inflamatorias importantes, que pueden estar relacionadas con una alteración tanto del sistema inmune como del equilibrio Th1/Th2, que está mediado por interleuquinas (IL-1), TNF y numerosas citoquinas pro-inflamatorias adicionales.

Todas estas consideraciones sugieren la presencia de lesión vascular asociada a, o consiguiente a, afecciones inflamatorias con una base inmune en la patogénesis de colitis ulcerosa.

35 Estudios clínicos han confirmado la actividad terapéutica de heparina administrada por vía parenteral, habitualmente por inyección subcutánea, en el tratamiento de IBD (Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11:1037-1040; Inflammatory Bowel Diseases, 1997; 3(2): 87-94; Gastroenterology, 1996; 110:A872; Gastroenterology, 1996; 110. A900; Gastroenterology, 1996; 100. A908, 1995; 137(S2): F 194; Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 220-223).

40 En estos estudios clínicos, la heparina se administró siempre por vía intravenosa o por vía subcutánea, de hecho, por las vías de administración convencionales de elección para heparinas y otros derivados de glicosaminoglicanos, que habitualmente no se absorben por vía oral. Se han realizado estudios para vías de administración alternativas a la de inyección, tales como la administración oral, que es muy adecuada para usar en la auto-medicación en la terapia antitrombótica. Sin embargo, la heparina y los derivados de bajo peso molecular de la misma, cuando se administran por vía oral, se absorben en cantidades insuficientes para conseguir una concentración eficaz y habitualmente solamente en el primer tramo del intestino.

45 Por otro lado, considerando la naturaleza crónica de IBD, la administración oral sería mucho más preferible ya que el tratamiento habitualmente es a largo plazo.

50 Se describen formulaciones estudiadas para aumentar la absorción de heparina en el tracto gastrointestinal en los documentos WO-A-01/34114 y WO-A-00/48589.

55 De acuerdo con la invención, ahora se han obtenido formulaciones de liberación controlada que contienen heparina o derivados de bajo peso molecular de la misma, que se pueden administrar por la vía oral y son particularmente adecuadas para el tratamiento de IBD, porque proporcionan la liberación gradual de heparina en el tracto intestinal en correspondencia con la mucosa intestinal inflamada y, por lo tanto, una respuesta terapéutica rápida, eficaz.

60 Las formulaciones de la invención también tienen la ventaja de evitar o ralentizar cualquier degradación y despolimerización de la molécula por los jugos digestivos, en el primer tramo del tránsito del medicamento para alcanzar el tracto intestinal, donde se tiene que ejercer su acción terapéutica.

65 Las composiciones de liberación controlada de la invención consisten en una estructura multi-matriz que comprende:

- a) una matriz que consiste en compuestos anfífilos y compuestos lipófilos, con un punto de fusión inferior a 90°C, en la que el ingrediente activo está al menos parcialmente englobado;

ES 2 312 652 T3

- b) una matriz hidrófila externa, en la que se dispersa la matriz anfífila/lipófila;
- c) opcionalmente, otros excipientes.

5 “Heparina” en este documento se refiere a heparinas no fraccionadas de diverso origen y a heparinas de bajo peso molecular, que varían típicamente de 1.000 a 10.000 Da, tales como enoxaparina, fraxiparina, dalteparina, parnaparina, sus sales y/o derivados y similares y otros glicosaminoglicanos tales como heparan sulfatos, dermatan sulfatos e hialuronatos. Preferiblemente, las composiciones de la invención contienen heparinas opcionalmente salificadas (heparina

10

Las composiciones de la invención, que contienen heparina o heparinas de bajo peso molecular u otros glicosaminoglicanos, se pueden preparar con un método que comprende las siguientes etapas:

15

a) En primer lugar, la heparina se incluye por amasado o mezclado en o se recubre con compuestos anfífilos, que se precisarán a continuación. El mezclado se puede realizar sin usar disolventes o con pequeñas cantidades de disolventes alcohólicos/agua.

20

b) La matriz de a) se añade en un excipiente lipófilo o mezcla de excipientes de bajo punto de fusión, con calentamiento para ablandar y/o fundir el excipiente en el que el ingrediente activo se dispersa de este modo. La matriz inerte resultante del enfriamiento hasta temperatura ambiente se puede disminuir en cuanto a tamaño para obtener gránulos de matriz inerte que contienen las partículas de ingrediente activo.

25

c) Los gránulos de matriz inerte + anfífila se mezclan después con uno o más excipientes hidrófilos que se hinchan en presencia de agua, aumentando de este modo su volumen para formar una capa hidratada, altamente viscosa en la que se ralentiza el progreso de disolvente. Después, la mezcla de polvo y gránulos de matriz se somete a compresión o compactación de tal forma que cuando el comprimido se pone en contacto con fluidos biológicos, se forma una capa hinchada, altamente viscosa, que coordina las moléculas de disolvente y actúa como una barrera contra la penetración del fluido acuoso al interior de la nueva estructura. Dicha barrera antagoniza el “efecto de explosión” inicial que se produce por la disolución del medicamento presente en el interior de la matriz inerte que, a su vez, está en el interior de la matriz hidrófila.

30

35

Los compuestos anfífilos para usar de acuerdo con la invención comprenden lípidos polares de tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidas, alquiléteres de glicol tales como monometil éter de dietilenglicol (Transcutol®), aceite de ricino polioxietilado, polisorbatos, fosfoacetilcolina, laurilsulfato sódico, ésteres de azúcar de ácidos grasos, polietilenglicoles.

40

La matriz lipófila consiste en compuestos seleccionados de ácidos grasos insaturados y/o hidrogenados y sales, ésteres o amidas de los mismos; mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos o derivados polioxietilados de los mismos, ceras, derivados de colesterol, alcoholes de cadena larga o mezclas de los mismos, cuyo punto de fusión varía de 40° a 90°C.

45

Si se desea, una sal de calcio de ácido graso dispersa en una matriz hidrófila preparada con ácido algínico se puede englobar en la matriz lipófila, para aumentar de forma marcada la viscosidad de la matriz hidrófila, debido a penetración del disolvente hasta que se ponga en contacto con los gránulos de matriz lipófila dispersos en la misma.

50

De acuerdo con una realización de la invención, se obtiene una composición farmacéutica para la administración oral de heparina preparando en primer lugar una matriz inerte, anfífila con un contenido elevado de heparina, que varía típicamente del 5 al 95% p/p, por la dispersión de heparina en compuestos anfífilos, tales como lecitina, otros lípidos polares de tipo II, tensioactivos de monoetileno de dietilenglicol; después, la mezcla resultante se mezcla o amasa, habitualmente mientras que está caliente, con compuestos lipófilos adecuados para formar una matriz inerte, por ejemplo, ácidos grasos saturados o insaturados, tales como ácidos palmítico, esteárico, mirístico u oleico, alcohol cetilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo o mezclas de los mismos con otros ácidos grasos que tienen una cadena más corta, o sales o derivados de los citados ácidos grasos, solos o en combinación con ceras, ceramidas, derivados de colesterol u otros lípidos apolares en diversas proporciones, seleccionados de tal forma que los puntos de fusión o reblandecimiento de las mezclas de compuestos lipófilos varían de 40° a 90°C.

60

Después, la matriz lipófila/anfífila resultante se reduce a gránulos por un proceso de extrusión y/o granulación, o por otros procesos bien conocidos que mantienen la estructura de dispersión de matriz macro-homogénea de la mezcla de partida.

65

La matriz hidrófila que se tiene que añadir posteriormente consiste en hidrogeles, es decir, sustancias que cuando pasan del estado anhidro al hidratado, se someten a la denominada relajación molecular, caracterizada por un aumento marcado de volumen y peso después de la coordinación de un número elevado de moléculas de agua por los grupos polares presentes en las cadenas poliméricas de los hidrogeles.

ES 2 312 652 T3

Los ejemplos de hidrogeles para el uso de acuerdo con la invención son compuestos seleccionados de polímeros o copolímeros de ácidos acrílicos o metacrílicos, polímeros de alquilvinilo, hidroxialquil celulosas, carboxi alquilcelulosas, polisacáridos, dextrinas, pectinas, almidones y derivados, gomas naturales o sintéticas, ácido algínico.

5 Se pueden usar de forma ventajosa adicionalmente compuestos hidrófilos que tienen propiedades bioadhesivas.

Los gránulos de la matriz lipófila/anfífila que contienen el ingrediente activo se mezclan con los compuestos hidrófilos que se han citado anteriormente en proporciones de peso que varían típicamente de 100:0,5 a 100:20 (matriz lipófila: matriz hidrófila). Parte de la heparina se puede mezclar opcionalmente con los compuestos hidrófilos para
10 obtener composiciones en las que el ingrediente activo se dispersa tanto en la matriz lipófila como en la matriz hidrófila, estando dichas composiciones preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas y/o mini-matrices.

La compresión de la mezcla que consiste en matriz lipófila/anfífila, compuesto formador de hidrogel e ingrediente activo opcional no incluido en la matriz lipófila, así como cualquier excipiente funcional, produce una estructura
15 macroscópicamente homogénea a lo largo de su volumen, de hecho, una matriz que contiene una dispersión de los gránulos lipófilos y anfífilos en una matriz hidrófila.

Formas sólidas orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos de matriz o mini-matrices que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden someter opcionalmente a procesos de recubrimiento convencionales con
20 películas gastro-resistentes, tales como polímeros de ácidos metacrílicos (Eudragit®) o derivados de celulosa, tales como acetofalato de celulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.

Las composiciones de la invención garantizan la liberación controlada de la heparina o el derivado de heparina al menos a una parte del intestino delgado y colon, donde las actividades antitrombóticas, antiinflamatorias, inmuno-
25 moduladoras y de regulación del endotelio de la heparina sobre la mucosa y submucosa intestinal proporcionan un tratamiento eficaz tanto de fase activa como recaídas de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sigmoiditis, proctitis y enfermedades inflamatorias intestinales inespecíficas.

Para los usos terapéuticos considerados, las dosis adecuadas de heparina pueden variar de 5 a 1000 mg por administración única, de una a tres veces al día, variando una dosificación diaria preferiblemente de 5 a 1000 mg.
30

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 312 652 T3

Ejemplos 1-7

Comprimidos de heparina para la liberación controlada en el colon

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Composición cuali-cuantitativa para cada comprimido								
Componentes	Um	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Ingrediente activo								
Heparina no fraccionada	mg	50	150	250	500	700	85	1000
Componente lipófilo								
Alcohol cetilo	mg	15				20		
Ácido esteárico	mg		65					140
Behenato de glicerilo	mg			100				
Aceite de ricino hidrogenado	mg				54			
Palmitoestearato de glicerilo	mg						12	
Cera blanca	mg							10
Cera de carnauba	mg					20	1	
Componente anfifilo								
Lecitina de soja	mg	10						
Fosfoacetilcolina			10					
Laurilsulfato sódico				25				10
Polisorbato					10		1	10
Aceite de castor poe						15	1	
Polímero hidrófilo								
Carboximetilcelulosa sódica	mg	50				10		
Hidroxipropil metilcelulosa	mg		150				20	
Hidroxipropil celulosa	mg			200				200
Hidroxietil celulosa	mg				168			

ES 2 312 652 T3

	Hidroximetil celulosa	mg					200		
	Emoliente								
5	Talco	mg	10	12	10	15	15	1,5	20
	Sílice coloidal anhidra	mg	20	28	10	5	5	0,5	10
	Lubricante								
10	Estearato de magnesio	mg	10	10	10			1	15
	Aceite de ricino hidrogenado	mg				30	30	2	
15	Diluyente								
	Manitol	mg	550						
	Celulosa monocristalina	mg		225		200			
20	Lactosa monohidrato	mg			345				
	Fosfato cálcico dibásico	mg		200		218			
25	Carbonato cálcico	mg					150		
	Recubrimiento								
	Polímeros acrílicos	mg	32	32	32	32	32	3,2	32
30	Talco	mg	15	15	15	15	15	1,5	15
	Citrato de trietilo	mg	3,2	3,2	3,2			0,3	3,2
	Ftalato de dibutilo	mg				3,2	3,2		
35	Dióxido de titanio	mg	6	6	6	6	6	0,6	6
	Óxido de hierro	mg	3	3	3	3	3	0,3	3
40	Polietilenglicol 600	mg	1	1	1	1	1	0,1	1

45 Ejemplos 8-14

Comprimidos de heparina para la liberación controlada en el colon

Composición cuali-cuantitativa para cada comprimido								
Componentes	Um	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14
Ingrediente activo								
Heparina de BPM (intervalo de PM 2000-10000)	mg	100	15	250	500	700	8,5	1000
Componente lipófilo								
Alcohol cetilo	mg	50				20		
Ácido esteárico	mg		6,5					140

ES 2 312 652 T3

	Behenato de glicerilo	mg			100				
	Aceite de ricino hidrogenado	mg				54			
5	Palmitoestearato de glicerilo	mg						1,2	
	Cera blanca	mg							10
10	Cera de carnauba	mg					20	0,1	
	Componente anfífilo								
	Lecitina de soja	mg	10						
15	Fosfoacetilcolina			1					
	Laurilsulfato sódico				25				10
	Polisorbato					10		0,11	10
20	Aceite de ricino poe.						15	0,1	
	Polímero hidrófilo								
25	Carboximetilcelulosa sódica	mg	50				10		
	Hidroxipropil metilcelulosa	mg		15				2	
	Hidroxipropil celulosa	mg			200				200
30	Hidroxietil celulosa	mg				168			
	Hidroximetil celulosa	mg					200		
	Emoliente								
35	Talco	mg	10	1,2	10	15	15	0,15	20
	Sílice coloidal anhidra	mg	20	2,8	10	5	5	0,05	10
	Lubricante								
40	Estearato de magnesio	mg	10	1	10			0,05	15
	Aceite de ricino hidrogenado	mg				30	30	0,2	
	Diluyente								
45	Manitol	mg	550						
	Celulosa monocristalina	mg		22,5		200			
50	Lactosa monohidrato	mg			345				
	Fosfato cálcico dibásico	mg		200		218			
55	Carbonato cálcico	mg					150		
	Recubrimiento								
	Polímeros acrílicos	mg	32	3,2	32	32	32	0,32	32
60	Talco	mg	15	1,5	15	15	15	0,15	15
	Citrato de trietilo	mg	3,2	0,33	3,2			0,05	3,2
65	Ftalato de dibutilo	mg				3,2	3,2		

ES 2 312 652 T3

Dióxido de titanio	mg	6	0,6	6	6	6	0,06	6
Óxido de hierro	mg	3	0,3	3	3	3	0,03	3
Polietilenglicol 600	mg	1	0,1	1	1	1	0,02	1

5

10 Ejemplo 15

Se mezclan 2 kg de Parnaparina sódica con 100 g de ácido esteárico, 150 g de laurilsulfato sódico y 40 g de estearato de magnesio antes de compactarse por compresión. Los núcleos resultantes se fuerzan a través de un granulador equipado con un tamiz de malla adecuado para romper los gránulos compactados hasta un tamaño máximo de 2 mm; después se añaden 500 g de hidroxipropil metilcelulosa, 1000 g de celulosa microcristalina, 1000 g de lactosa, 130 g de sílice coloidal y 80 g de estearato de magnesio. Después de un mezclado intenso, los polvos se forman en comprimidos con una herramienta biconvexa hasta un peso unitario de aproximadamente 500 mg. Después, los núcleos resultantes se ponen en una bandeja de recubrimiento y se recubren con una película gastro-protectora que contiene copolímeros metacrílicos de tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol. Los comprimidos resultantes mostraron el perfil de disolución lento característico, liberando el ingrediente activo de forma línea y de forma progresiva en aproximadamente 8 horas.

15

20

25 Ejemplo 16

1,2 kg de Parnaparina sódica se mezclan con 50 g de ácido esteárico, 100 g de colato sódico y se amasan con una solución que contiene un polímero acrílico. Después de la granulación por un tamiz de 3 mm y secado posterior, se añaden 200 g de hidroxipropil metilcelulosa de alta viscosidad, 50 g de polímero de carboxivinilo, 500 g de lactosa, 500 g de celulosa microcristalina, 80 g de sílice coloidal y 70 g de estearato de magnesio. Después del mezclado intenso, los polvos se forman en comprimidos hasta el peso unitario de aproximadamente 250 mg usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria. Los núcleos resultantes, después del recubrimiento con película gastro-resistente con copolímeros acrílicos y tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol, mostraron una curva de disolución progresiva en jugo enteral simulado con aproximadamente el 30% de ingrediente activo liberado en las primeras 2 horas y al menos el 80% en las primeras 8 horas.

25

30

35

Ejemplo 17

600 g de Parnaparina sódica se mezclan con 20 g de ácido esteárico, 10 g de cera, 25 g de lecitina de soja y se amasan con una solución que contiene un derivado de celulosa de viscosidad media. Después de la granulación por un tamiz de 2 mm y secado posterior, se añaden 200 g de carboximetil celulosa sódica, 400 g de lactosa, 550 g de celulosa microcristalina, 50 g de sílice coloidal y 30 g de estearato de magnesio. Después del mezclado intenso, los polvos se forman en comprimidos hasta el peso unitario de aproximadamente 200 mg usando una máquina de formación de comprimidos rotatoria. Los núcleos resultantes, después del recubrimiento con película gastro-resistente con copolímeros acrílicos de tipo A y B, dióxido de titanio, talco, citrato de trietilo, óxidos de hierro y polietilenglicol, mostraron una curva de disolución progresiva en jugo enteral simulado con menos del 40% de ingrediente activo liberado en las primeras 2 horas y al menos el 80% en las primeras 8 horas.

40

45

50

55

60

65

ES 2 312 652 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composiciones farmacéuticas orales para la liberación controlada de heparina o heparinas de bajo peso molecular que tienen un peso molecular que varía de 1.000 a 10.000, que comprenden heparina o heparinas de bajo peso molecular que tienen un peso molecular que varía de 1000 a 10000 y:
- 10 a) una matriz que consiste en compuestos anfífilos y compuestos lipófilos con un punto de fusión inferior a 90°C, en la que el ingrediente activo se dispersa al menos parcialmente;
 - 10 b) una matriz hidrófila externa en la que se dispersa la matriz lipófila/anfífila;
 - 10 c) opcionalmente, otros excipientes adecuados para formas farmacéuticas sólidas.
- 15 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las heparinas de bajo peso molecular se seleccionan de enoxaparina, fraxiparina, dalteparina, parnaparina y/o sus sales.
- 20 3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que los compuestos anfífilos son lípidos polares de tipo I o II, ceramidas, alquiléteres de glicol, tales como monometil éter de dietilenglicol, aceite de ricino polioxietilenilado, laurilsulfato sódico, polisorbatos, fosfoacetilcolina.
- 25 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que los lípidos polares se seleccionan de lecitina, fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina.
- 25 5. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la matriz lipófila consiste en compuestos seleccionados de ácidos grasos insaturados y/o hidrogenados, las sales, los ésteres o las amidas de los mismos, mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos, derivados polioxietilados de los mismos, ceras, colesterol, alcoholes alifáticos de cadena larga.
- 30 6. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que la matriz hidrófila consiste en compuestos formadores de hidrogel.
- 35 7. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que la matriz hidrófila consiste en compuestos seleccionados a partir de polímeros o copolímeros de ácido acrílicos o metacrílicos, polímeros de alquil vinilo, hidroxialquil celulosas, carboxialquil celulosas, polisacáridos, dextrinas, pectinas, almidones y derivados, ácido algínico, gomas naturales o sintéticas.
- 40 8. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma sólida con recubrimiento gastro-resistente.
- 40 9. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 8, en las que el recubrimiento gastro-resistente consiste en polímeros de ácido metacrílico o derivados de celulosa.
- 45 10. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las que el ingrediente activo está contenido completamente en la matriz inerte/anfífila y la forma farmacéutica que se tiene que administrar está en forma de comprimidos, cápsulas o mini-matrices.
- 50 11. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que el ingrediente activo se dispersa tanto en la matriz hidrófila como en la matriz lipófila/anfífila, en forma de comprimidos, cápsulas o mini-matrices.
- 55 12. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que los compuestos que forman la matriz hidrófila tienen propiedades bioadhesivas.
- 55 13. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que el ingrediente activo se selecciona de heparina, heparina sódica, heparina cálcica, parnaparina sódica, heparina con peso molecular que varía de 1.000 a 10.000 Da, heparan sulfatos, dermatan sulfatos, hialuronatos.
- 60 14. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 2, en las que el ingrediente activo es parnaparina sódica.
- 60 15. Un proceso para la preparación de las composiciones de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende: a) amasar o mezclar la heparina, los compuestos inertes y anfífilos en ausencia de disolventes o en disolventes alcohólicos/agua; b) mezclar los granúlos de la etapa a) con los excipientes hidrófilos y compresión y compactación posterior; c) opcionalmente, recubrimiento con película gastro-protectora de las formas sólidas orales de la etapa b).
- 65