



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 492**

(51) Int. Cl.:

C08B 37/10 (2006.01)

A61K 31/727 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04717174 .9**

(86) Fecha de presentación : **04.03.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1611161**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

(54) Título: **Método para producir una forma sólida de heparina.**

(30) Prioridad: **07.03.2003 US 452701 P**

(73) Titular/es: **Pfizer Health AB.**
112 87 Stockholm, SE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(72) Inventor/es: **Raghavan, Ranganatha y**
Jett, Jay, Lee

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 289 492 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para producir una forma sólida de heparina.

5 La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de U.S. No. 60/452.701, registrada el 7 de Marzo, 2003.

Campo de la invención

10 La presente invención proporciona un nuevo método para tratar una disolución, que contiene heparina, sales de heparina o complejos de heparina en un disolvente o una mezcla de disolventes, a una forma sólida de productos de heparina caracterizado por el uso de un secador de tambor a presión atmosférica o a vacío y a una temperatura de secado adecuada.

15 Antecedentes de la invención

La heparina, sales de heparina y complejos de heparina, referidos aquí como "heparina" se usan en general en asistencia sanitaria como anticoagulantes de la sangre, agentes antitrombóticos y agentes de revestimiento para dispositivos médicos. Se usan también sales de heparina como materiales de partida para producir heparina de bajo peso molecular, por ejemplo Fragmin® (Dalteparin Sodium) [WO 80/01383]. Se puede extraer heparina de tejidos y órganos animales, y típicamente contiene varias impurezas derivadas biológicamente tales como proteínas y glicosaminoglicanos tales como Dermatan Sulfato. Se han desarrollado numerosos procedimientos de extracción, por ejemplo los descritos en las patentes de U.S.: US 2571679, US 2954321, US 3337409, US 6232093B1 y referencias citadas en ellas.

25 Para producir la forma sólida de heparina por un procedimiento típico de fabricación y purificación, la heparina se precipita de su disolución acuosa con un gran volumen de un disolvente orgánico miscible con agua, por ejemplo etanol [US 2571679, US 2954321], metanol [US 2884358, US 2797184, US 3337409], acetona [US 2954321] y similares. La heparina precipitada se deshidrata con un disolvente miscible con agua o se recoge por filtración, y después se seca a vacío principalmente a alrededor de 40-75°C. Se usan también otros métodos de secado para secar el precipitado de heparina como una pasta reconstituida en agua seguido por criosecado, por ejemplo liofilización [US 3817831].

30 Un método de secado por pulverización de una disolución de heparina se describió en una solicitud de patente china, CN 1218058A (publicada el 1999-06-02). Atomizando la disolución de heparina y secando en aire caliente que entra en el secador por pulverización a 190-200°C se obtuvo un polvo seco con una actividad específica de 128 u/mg.

35 Existen problemas inherentes al método para producir una forma sólida de heparina en un procedimiento convencional. Entre éstos, los más significativos son: uso excesivo de disolventes orgánicos potencialmente peligrosos e inflamables, necesidad de vacío preciso y control de temperatura durante el procedimiento de secado, necesidad de múltiples etapas de procedimiento que incluyen precipitación, secado, molienda, y etapas de nuevo secado, necesidad de tiempos cíclicos de procedimiento extremadamente largos, necesidad de elevados costes de operación y capital, necesidad de tiempo laboral relativamente largo, necesidad de limpieza frecuente de toberas rociadoras, pérdidas significativas de producto debidas a manipulación y arrastre, e impacto de calidad potencialmente adverso sobre este producto de heparina sensible al calor. Típicamente, con el fin de preservar propiedades anticoagulantes (potencia), las temperaturas del procedimiento no pueden sobrepasar 100°C durante tiempos prolongados especialmente durante las etapas de secado.

40 Los secadores de tambor sencillo o doble se usan mucho en industrias químicas y farmacéuticas. Estos secadores de tambor se usan para tratar disoluciones para producir productos sólidos en una operación, por ejemplo sales inorgánicas [US 2034599], óxidos de amina terciaria [US 3330327] y polisacáridos [US 6485945]. Un secador de doble tambor consiste en dos tambores rotoreos en el mismo sentido o sentido contrario que se calientan desde el interior por vapor u otros fluidos calientes adecuados. En un secador de doble tambor, una disolución a secar se carga en la superficie de alimentación entre los tambores y se comprime en una capa delgada sobre las superficies de los tambores en donde se seca por las superficies calientes de los tambores. El sólido seco se raspa con cuchillas y se recoge en una tolva para posterior tratamiento de recuperación y purificación. Se puede hacer funcionar a vacío para sustancias químicas sensibles a la temperatura. El tiempo de residencia de este procedimiento de secado es muy corto y tarda solamente varios segundos. Esto es particularmente beneficioso para productos sensibles al calor. El procedimiento de secado se puede hacer funcionar por lotes o de manera continua o semicontinua.

60 Sumario de la invención

65 Esta invención proporciona un nuevo método para tratar una disolución que contiene heparina a una forma sólida de heparina con un secador de tambor que se hace funcionar a presión atmosférica o vacío y a una temperatura de secado adecuada. Preferentemente se usa un secador de doble tambor. La invención se describe además en las reivindicaciones adjuntas.

La disolución tratada de acuerdo con la invención contiene heparina como un componente principal. Puede ser una disolución derivada de un procedimiento de purificación o fabricación de heparina, una disolución de extracción Q

de mucosa animal, tejidos u órganos con contaminantes, o una disolución con contaminantes eluidos de heparina absorbida en resinas. Tales contaminantes podrían ser, por ejemplo, glicosaminoglicanos, proteínas, bacterias, dermatan sulfato, patógenos, etc.

5 Aplicando el método de esta invención, la producción de heparina sólida a partir de su disolución usa una operación de una etapa por medio de un secador de tambor en vez de etapas múltiples en un procedimiento convencional de extracción, producción o purificación. Específicamente, esta invención proporciona ventajas excelentes para eliminar la necesidad de usar una gran cantidad de disolventes orgánicos peligrosos y caros, reducir los tiempos cíclicos de procedimiento, permitir la posibilidad de un procedimiento de secado continuo, mejorar el rendimiento energético y 10 reducir los riesgos de seguridad de personal en la manipulación de disolventes orgánicos.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona un nuevo método para usar un secador de tambor sencillo o doble, preferentemente un secador de doble tambor, para tratar una disolución que contiene heparina, sales de heparina o complejos de heparina como un componente principal, preferentemente heparina sódica, en un disolvente tal como agua, o una mezcla de disolventes, por ejemplo agua mezclada con uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, por ejemplo alcohol (etanol, metanol, n-propanol o isopropanol) o acetona; o alcoholes en caso de ciertos complejos de heparina, por ejemplo complejo de cloruro de benzalconio-heparina; para obtener una forma sólida de productos de heparina.

20 En un secador de doble tambor, la disolución alimentada se calienta en la superficie de alimentación entre los tambores hasta que la temperatura alcanza las propiedades óptimas tales como viscosidad antes de la adherencia a las superficies de los tambores para secado adicional. Un procedimiento similar se considera en el caso de que se use un secador de tambor sencillo, preferentemente precalentando la disolución de alimentación y utilizando una técnica de 25 carga apropiada para secar la disolución de heparina.

30 El procedimiento de la presente invención proporciona una forma sólida seca de disolución de heparina en menos de 1 minuto a partir del contacto inicial con un tambor. Por ejemplo, se puede obtener una forma seca sólida de heparina a partir de disolución en menos de 30 segundos.

35 La forma sólida secada de heparina se puede obtener por los procedimientos siguientes:

- 1) Usando el método de secado de acuerdo con la invención.
- 2) La forma sólida secada de heparina, principalmente en la forma de escamas y polvos que contienen niveles de volátiles y humedad aceptablemente bajos, se separa después de las superficies de los tambores por una serie de cuchillas raspadoras.
- 3) La forma sólida de heparina se recoge en una tolva u otro tipo de contenedor y se envía para posterior 40 tratamiento y molienda.

45 La concentración de la disolución que contiene heparina a cargar en el secador de tambor puede estar en el intervalo de 1% a 50% en peso por volumen (g/mL), preferentemente concentración de alrededor de 10-17% peso por volumen (g/mL).

50 La temperatura de la disolución que contiene heparina a cargar en el secador de tambor está en un intervalo de temperatura ambiente a la temperatura bajo el punto de ebullición de la disolución, preferentemente a la temperatura ambiente.

55 La temperatura de secado está en un intervalo de 20-210°C, preferentemente alrededor de 130-170°C. La temperatura se puede regular ajustando la presión de vapor dentro de los tambores.

La presión de operación en el secador de tambor puede estar en un intervalo de vacío (hasta 0,01 mmHg) hasta presión atmosférica, preferentemente a presión atmosférica.

60 Las condiciones de operación óptimas del secador de tambor dependen del tipo particular de secador usado y también de la concentración de la disolución que contiene heparina que se alimenta en el secador de tambor. En general, las condiciones óptimas para el procedimiento de secado de una disolución que contiene heparina y con secador de tambor, de acuerdo con la invención, se pueden conseguir ajustando las condiciones siguientes, pero no limitadas a, la velocidad de alimentación, la temperatura de la disolución alimentada, la velocidad de rotación de los tambores, la localización de las cuchillas raspadoras de producto, área superficial de los tambores, temperatura de operación de las superficies de los tambores y las presiones de operación en el recinto de secado. Estas condiciones óptimas se pueden determinar por una persona experta en la técnica.

65 El procedimiento de secado reivindicado es rápido. Se puede realizar mediante lotes, o de manera continua o semi-continua. Los atributos de calidad del producto secado por el método de la invención son similares o mejores que los producidos con los procedimientos convencionales. El contenido en humedad y otros volátiles del producto secado pueden ser normalmente menores que 5% en peso.

El procedimiento de la presente invención proporciona una forma seca sólida de heparina con potencia de al menos 100 u/mg. Por ejemplo, el método de la presente invención proporciona una forma seca sólida de heparina con una potencia de al menos 140 u/mg. En un ejemplo adicional el método de la presente invención proporciona una forma seca sólida de heparina con una potencia de al menos 160 u/mg.

Este procedimiento de la presente invención también es aplicable a disoluciones de heparina purificada así como a disoluciones de heparina no purificada en donde la heparina incluye impurezas proteicas y de glicosaminoglicanos. La presente invención se puede usar para secar disoluciones de diversos productos de heparina, no purificada o fina, para obtener la correspondiente forma sólida de los productos de heparina, por ejemplo heparina libre, una sal de heparina con metal alcalino, por ejemplo sodio, una sal de heparina con metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio, una sal de heparina con amonio, o un amonio cuaternario, o amina terciaria, o cualquier base orgánica, un complejo de heparina con una sal de un amonio cuaternario, o amina terciaria, o cualquier base orgánica con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo complejo de cloruro de benzalconio-heparina, complejo de cloruro de tridodecilmetilamonio-heparina. El uso preferido de la invención es secar una disolución de heparina sódica en un disolvente o una mezcla de disolventes.

La presente invención es útil al tratar una disolución que contiene heparina como un componente principal que puede proceder de, pero no está limitada a, un procedimiento de purificación o fabricación de heparina, una disolución de extracción de mucosa, tejidos u órganos animales con contaminantes, o una disolución de elución con contaminantes eluidos de heparina absorbida en resinas, a los productos de heparina que pueden obtenerse sólidos con pureza diversa de heparina. Tales contaminantes podrían ser, por ejemplo, glicosaminoglicanos, proteínas, bacterias, dermatan sulfato, patógenos, etc. La escala del método de esta invención se puede ampliar o reducir de acuerdo con las velocidades de producción requeridas.

Las ventajas de esta invención proporcionan el uso de una menor cantidad de disolventes orgánicos de manera que el procedimiento se hace mucho más seguro de operar que uno convencional. A través de la aplicación de esta invención, se puede secar una disolución que contiene heparina a una forma sólida en una sola etapa eliminando los problemas inherentes de un procedimiento convencional de secado. Específicamente, esta invención reduce las necesidades de grandes volúmenes de disolventes orgánicos potencialmente peligrosos, minimiza los tiempos cíclicos de lotes, reduce el capital y costes de operación, y minimiza las necesidades de mano de obra por lote.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención y de ningún modo deben considerarse como cualquier limitación de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Secado a presión atmosférica con un secador de doble tambor

Una disolución (1,0 litro) de heparina sódica al 13% (en peso) y de Alcohol SDA-3A al 4% (en peso) en agua a temperatura ambiente (“heparina purificada”) se cargó en un Buflovak® 6”X8” Vacuum y Secador Atmosférico de Doble Tambor con una velocidad de rotación de tambor de 2,6 R.P.M., una presión de vapor de $4,96 \times 10^5$ Pa (4,96 bar, temperatura de vapor a 159°C), un nivel en el NIP de aproximadamente 3/8 pulgadas (9,5 mm), un hueco de tambores de 0,008 pulgadas (0,203 mm) y una presión en el secador de presión atmosférica. Se recogieron 0,3 lbs (131,6 g) de forma sólida secada de heparina sódica en la tolva unida al secador. El tiempo de operación total fue 10,25 minutos, que fue equivalente a una velocidad de secado de 0,88 libras por hora por pie cuadrado (8,292 kg/hora/m²). Los resultados analíticos del producto se incluyen en la Tabla 1. La potencia de la muestra se determina por el método estándar establecido en la farmacopea US. El contenido de disolventes residuales (etanol y metanol) se determina por cromatografía de gases. El color del producto se determina por un espectrofotómetro de luz UV-Vis. Se usó una disolución del producto secado en agua al 25% (g/ml), y las especificaciones del producto exigen una absorbancia menor que 0,15 A.U. El resultado es 0,06 A.U. (Tabla 1).

Ejemplo 2

Secado a presión reducida con un secador de doble tambor

Se usó el mismo secador de doble tambor y el mismo lote de disolución de heparina sódica que en el Ejemplo 1. El procedimiento es el mismo que en el Ejemplo 1, excepto que el secador funcionó con una velocidad de rotación de tambores de 3 R.P.M., una presión de vapor de $3,45 \times 10^5$ Pa (3,45 bar, temperatura de vapor a 148°C), un hueco de tambores de 0,009 pulgadas (0,229 mm), una presión de procedimiento reducida a 64 mmHg. La temperatura de la disolución alimentada fue temperatura ambiente. Se obtuvieron 0,26 lbs (117,9 g) de la forma sólida secada de heparina sódica a partir de un litro de la disolución en 7,5 minutos, correspondiente a una velocidad de secado de 1,04 libras por hora por pie cuadrado (10,152 kg/hora/m²).

Los resultados analíticos del producto se incluyen en la Tabla 1 con los mismos métodos analíticos usados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Experimento control. Secado con el procedimiento estándar

5 La disolución muestra de heparina sódica procedía de la misma disolución original que la usada en los Ejemplos 1 y 2. La disolución se trató primeramente con alrededor de 750 mL de alcohol SDA-3A por litro de la disolución para precipitar la heparina sódica. Después se decantó el líquido sobrenadante. La suspensión pastosa restante se deshidrató con alcohol SDA-3A añadiendo aproximadamente 8 veces el peso de heparina sódica. El líquido sobrenadante se decantó. Esta etapa de deshidratación se repitió dos veces más añadiendo la misma relación de alcohol SDA-3A.

10 Después se secó el precipitado con un secador de bandeja a vacío entre 40 y 75°C durante más de 60 horas, se molió y volvió a secar durante un día adicional. Los métodos analíticos usados son los mismos que los anteriores del Ejemplo 1. Los resultados se incluyen en la Tabla 1.

TABLA 1

Resultados Analíticos de Heparina Secada Purificada

EJEMPLOS	POTENCIA	HUMEDAD RESIDUAL (LOD)	ETANOL/METANOL RESIDUAL	ABSORBANCIA a 400 nm
EJEMPLO 1	162 u/mg	3,2%	<0,1% / <0,1%	0,06 A.U.
EJEMPLO 2	160 u/mg	4,8%	<0,1% / <0,1%	0,05 A.U.
EJEMPLO 3	157 u/mg	0,9%	8% / <0,1	0,04 A.U.

Ejemplo 4

Secado por tambor de disoluciones de glicosaminoglicanos que contienen más de 90% de Heparina en peso y el resto como Dermatan Sulfato y otras impurezas ("Heparina no purificada")

Una disolución (1,5 litros) de Heparina no purificada al 9,5% (en peso) y de alcohol SDA-3A al 5% (en peso) en agua a temperatura ambiente se cargó en un secador de doble tambor Bufflovac 6"x8" con una velocidad de rotación de 3 RPM, una presión de vapor de $5,1 \times 10^5$ Pa (5,1 bar y temperatura de vapor de 161°C), un hueco de tambores de 0,006 pulgadas (0,15 mm) y una presión en el secador de presión atmosférica. Se recogió polvo seco de Heparina no purificada (60 gramos) en la tolva unida al secador. El tiempo de operación total fue 10 minutos. Los resultados analíticos del producto se incluyen en la Tabla 2. La potencia de la muestra se determina por el método estándar descrito en la Farmacopea U.S. El etanol y metanol residuales en el producto se determinaron por cromatografía de gases. El color del producto se determina por un espectrofotómetro UV-Vis. Una disolución al 1% (g/ml) del producto, secado por tambor, en agua se usó en este caso porque la Heparina no purificada tiene mayor absorbancia debido a impurezas presentes en esta etapa intermedia del procedimiento de producción de Heparina. Los resultados se incluyen en la Tabla 2. Como se puede observar en los datos de la Tabla 2, la potencia de la heparina secada no purificada de este ejemplo es comparable a la de la heparina purificada secada por el procedimiento estándar como en el Ejemplo 3.

La muestra de heparina secada no purificada se purificó después en el laboratorio usando etapas de purificación química estándar y se liofilizó. Los resultados analíticos de la heparina purificada derivada de la heparina no purificada secada en tambor se muestran en la Tabla 2A.

TABLA 2

Resultados Analíticos de Heparina Secada no Purificada

EJEMPLO	POTENCIA	HUMEDAD RESIDUAL (LOD)	ETANOL/METANOL RESIDUAL	ABSORBANCIA a 400 nm (disolución al 1%)
EJEMPLO 4	151 u/mg	2,8%	<0,5%	0,07 A.U.

ES 2 289 492 T3

TABLA 2A

Resultados Analíticos de Heparina Purificada derivada de Heparina no Purificada Secada en Tambor

EJEMPLO	POTENCIA	HUMEDAD RESIDUAL (LOD)	ETANOL/METANOL RESIDUAL	ABSORBANCIA a 400 nm (disolución al 1%)
EJEMPLO 4	175 u/mg	0,1%	<0,6%	0,05 A.U

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para tratar una disolución que contiene heparina en un disolvente o una mezcla de disolventes a una forma seca sólida de heparina, **caracterizado** por el uso de un secador de tambor a presión atmosférica o a vacío y a una temperatura de secado adecuada.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde la heparina es una heparina libre; o una sal de heparina con un metal alcalino, o un metal alcalinotérreo, o amonio, o un amonio cuaternario, o amina terciaria, o cualquier base orgánica; o un complejo de heparina con una sal inorgánica u orgánica tal como una sal de amonio, o una sal de amonio cuaternario, o una sal de amina terciaria.
- 15 3. El método de la reivindicación 1 ó 2, en donde la heparina es heparina sódica.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en donde el disolvente de la disolución de heparina es agua o agua con disolventes orgánicos miscibles con agua, o alcoholes.
- 25 5. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico es un alcohol o una mezcla de alcoholes.
- 30 6. El método de la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico es acetona.
- 35 7. El método de la reivindicación 1, en donde el secador de tambor es un secador de doble tambor.
- 40 8. El método de la reivindicación 1, en donde el secador de tambor es un secador de un solo tambor.
- 45 9. El método de la reivindicación 1, en donde la temperatura de secado es entre 20-210°C.
- 50 10. El método de la reivindicación 1, en donde la temperatura de secado es entre 130-170°C.
- 55 11. El método de la reivindicación 1, en donde la presión es de 0,01 mmHg a presión atmosférica.
- 60 12. El método de la reivindicación 10, en donde la presión es presión atmosférica.
- 65 13. El método de la reivindicación 1, en donde la forma seca sólida de heparina se produce en menos de 1 minuto desde el contacto inicial de la disolución que contiene heparina con un tambor.
- 70 14. El método de la reivindicación 1, en donde la forma seca sólida de heparina tiene una potencia de al menos 140 u/mg.
- 75 15. El método de la reivindicación 1, en donde la forma seca sólida de heparina tiene una potencia de al menos 160 u/mg.

45

50

55

60

65