



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 645**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/727** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03733728 .4**  
86 Fecha de presentación : **12.06.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1542705**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Composición anticoagulante.**

30 Prioridad: **20.06.2002 SE 0201922**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2008**

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**  
**Het Overloon 1**  
**6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es: **Herslöf, Bengt y**  
**Tingvall, Per**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición anticoagulante.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición oral de tabletas de heparina, una tableta correspondiente, y a métodos de fabricación correspondientes.

**10 Antecedentes de la invención**

La heparina, sea normal (natural, no fraccionada) o parcialmente degradada (fraccionada), es un anticoagulante importante. Se administra a personas que se encuentran en un riesgo incrementado de formación de coágulos de sangre, tales como personas que han sufrido cirugía o traumatismo graves o cuyo sistema de coagulación de la sangre no está bien equilibrado, por ejemplo en personas con riesgo de trombosis venosa profunda. El inconveniente en el caso de este fármaco barato y eficiente es el requerimiento de administración por inyección.

**Objeto de la invención**

Es un objeto de la invención proporcionar una composición oral de tabletas de heparina que aprovecha las propiedades ventajosas de los lípidos como vehículos farmacéuticos con respecto a la absorción gastrointestinal y/o liberación sostenida y/o conveniencia y/o economía.

Es otro objeto de la invención proporcionar una composición de vehículo correspondiente para incorporación de la heparina.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar procesos para fabricar la composición de vehículo mencionada anteriormente y para incorporar heparina en dicha composición de vehículo.

Objetos adicionales de la invención serán evidentes a partir de la breve descripción que sigue de la invención, de la descripción de realizaciones preferidas, y las reivindicaciones adjuntas.

**Breve descripción de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se describe una composición sólida de heparina para administración oral que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, con preferencia de 30°C a 45°C, y de modo más preferible de 23°C a 42°C, que comprende una fase lípida continua que comprende, y preferiblemente está constituida por, un componente lípido polar, un componente lípido no polar, y una cantidad farmacológicamente eficiente de heparina que puede ser heparina natural (no degradada) o degradada (fraccionada). El componente lípido polar está constituido por uno o más lípidos polares. El componente no polar está constituido por uno o más lípidos no polares. Los uno o más lípidos polares son lípidos de membrana, en particular glicolípidos y fosfolípidos. Los uno o más lípidos no polares son preferiblemente glicéridos, es decir ésteres de glicerol con ácidos grasos (mono-, di-, y triglicéridos). Todos los lípidos polares y no polares de la invención pueden proceder de alimentos o material de grado alimentario. Los lípidos polares de la invención son anfífilos, con grupos principales tales como galactosa o ésteres fosfato. El componente lípido polar de la invención se combina con el componente lípido no polar en diversas proporciones para permitir la incorporación controlada de agentes farmacéuticos con inclusión de agentes de suplemento alimenticio. Se cree que el mecanismo de incorporación está basado en interacciones de los grupos polares de cabeza y las cadenas lipófilas del componente no polar con el compuesto a incorporar. Composiciones farmacológicamente eficientes para heparina, opcionalmente en mezcla con otros agentes farmacológicamente activos, pueden determinarse experimentalmente por variación de la relación del componente polar al no polar. En cierta proporción, la eficacia farmacológica de la composición está influenciada también por la composición del componente polar y no polar, respectivamente.

Preferiblemente, el componente polar de la composición sólida de heparina de acuerdo con la invención comprende o, más preferiblemente, está constituido por uno o varios lípidos polares de origen vegetal, tales como semillas de avena o de soja. Preferiblemente, el componente lípido no polar de la composición de acuerdo con la invención comprende, o más preferiblemente está constituido por uno o varios glicéridos de origen vegetal, tales como aceite de almendra de palma, aceite de coco, aceite de palma y aceite de algodón.

Se prefiere particularmente que la composición sólida de heparina comprenda material lípido de origen vegetal únicamente.

De acuerdo con la presente invención, se describe también una tableta oral de heparina sólida producida a partir de la composición farmacéutica o de suplemento alimenticio, en particular por moldeo mediante compresión o colada.

En la bibliografía farmacéutica, las fases lípidas continuas se describen como líquidos aceitosos que precisan ser administrados como líquidos orales o confinados en cápsulas de envoltura dura o blanda. Sin embargo, tales líquidos aceitosos están completamente fuera del alcance de la presente invención. Se conocen también fases lípidas en forma de dispersiones, es decir disolventes acuosos dispersados. Las emulsiones de lípidos y las preparaciones de liposomas

son ejemplos de tales dispersiones que, por definición, no son fases lípidas continuas y por tanto no forman parte de la presente invención.

El componente polar de la invención puede describirse como formado por uno o más lípidos de membrana, es decir los constituyentes lípidos de las membranas biológicas. Los lípidos de membrana contienen un grupo principal polar hidrófilo y una o más cadenas hidrocarbonadas lipófilas. Esta combinación hace que las moléculas de lípidos de membrana se vuelvan anfipáticas y permite que las mismas se asocien tanto con agua como con aceites. Tales lípidos de membrana pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química, que es una función del modo en que el grupo polar de cabeza se enlaza a las cadenas lipófilas. Los esfingolípidos (enlazados por esfingosina) y los glicerolípidos (enlazados por glicerol) son los dos grupos principales. Dependiendo de las características del grupo terminar polar, los esfingolípidos y glicerolípidos pueden clasificarse ulteriormente como fosfolípidos, en los cuales el grupo principal es un éster fosfato, o como glicolípidos, en los que el grupo principal es un carbohidrato. Dependiendo de la naturaleza específica del grupo carbohidrato, los lípidos de membrana se denominan algunas veces, por ejemplo, galactolípidos, que son glicerolípidos con galactosa con el grupo principal polar. Ejemplos de lípidos de membrana comunes son fosfatidil colina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), y digalactosildiacilglicerol (DGDG). Los lípidos de membrana pueden extraerse de, por ejemplo, yema de huevo (lecitina de huevo), leche y productos lácteos, semillas de soja (lecitina de soja), otras cosechas aceitosas, gránulos de avena, y otros cereales y granos. Estos extractos pueden tratarse ulteriormente para convertirse, por ejemplo, en PC a partir de la soja y galactolípidos a partir de la avena. Los lípidos polares preferidos son galactolípidos de granos de avena (CPL-galactolípidos) o de soja (lecitina de soja o soja-PC).

Los lípidos polares sintéticos y análogos de lípidos de membrana análogos basados en un carbohidrato o resto éster fosfato están constituidos por el componente lípido polar de la invención.

Los lípidos no polares preferidos de la invención son ésteres de ácidos grasos de glicerol. Estos ésteres incluyen mono-, di-, y triglicéridos. Los aceites comestibles son aceites triglicéridos, de los cuales pueden derivarse mono- y diglicéridos. Otros lípidos no polares de la invención incluyen aceites vegetales y animales de diversas fuentes, aceites sintéticos, ácidos grasos, glicéridos naturales y sintéticos, ésteres de esterol, y alcoholes grasos. Los lípidos no polares sintéticos y análogos de ácidos grasos están comprendidos también por la invención. Una descripción del área de lípidos polares y no polares se da en "Fatty Acid and Lipid Chemistry" (Frank Gunstone, 1996, Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall).

El triglicérido puede seleccionarse de aceite de almendra de palma o aceites naturales con contenido de grasa sólida o intervalo de fusión similar relativamente alto. Lípidos no polares preferidos incluyen fracciones de aceite de almendra de palma, obtenidas por el fraccionamiento comercial de aceite de almendra de palma en mezclas específicas de triglicéridos, v.g. estearina de almendra de palma, basada en la combinación de ésteres de glicerol principalmente laurílico, mirístico, y palmítico. Monoglicéridos preferidos se seleccionan de monoglicéridos derivados de aceites comestibles, en particular monoglicéridos de cadena media (longitud de cadena C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), derivados de aceite de coco, y monoglicéridos de cadena normal (longitud de cadena C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>), derivados de la mayoría de los aceites vegetales.

De acuerdo con un aspecto preferido de la invención la fase lípida continua puede comprender hasta 15% en peso, preferiblemente hasta 10% en peso, y muy preferiblemente hasta 5% en peso de agua y/o un alcohol, con inclusión de un alcanodiol o- triol, tal como etanol, 1,2-propilenglicol, polietilen-glicol de peso molecular bajo, y glicerol. Por definición, la fase lípida continua no puede comprender más agua o alcohol que el que sea compatible con su propiedad de ser continua.

De acuerdo con la invención, se describe también una composición de vehículo para heparina constituida por una fase lípida continua que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, y más preferiblemente de 33°C a 42°C, que comprende, y está constituida esencialmente con preferencia por, un componente lípido polar en combinación con un componente lípido no polar.

De acuerdo con la presente invención, se describe adicionalmente un proceso para la producción de una composición de heparina en tabletas que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, y más preferiblemente de 33°C a 42°C, que comprende una fase lípida continua que comprende, y preferiblemente está constituida por, un componente lípido polar, un componente lípido no polar y heparina natural (esencialmente no degradada) o fraccionada (degradada), que comprende mezclar un componente lípido polar con un componente lípido no polar a una primera temperatura a la cual al menos uno de dichos componentes se encuentra en estado líquido, obteniendo de este modo una fase líquida continua, disolver una cantidad farmacológicamente eficaz de heparina en la fase líquida continua, enfriar la solución así obtenida o partes alícuotas de la misma a una segunda temperatura a la que se solidifica la misma, comprendiendo dicha segunda temperatura desde 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, y más preferiblemente de 33°C a 42°C. El enfriamiento puede producir una torta si se lleva a cabo a granel o un polvo si el producto líquido se alimenta a una tobera, preferiblemente a una temperatura ligeramente superior a su punto de fusión, y se pulveriza, por ejemplo, sobre una superficie metálica refrigerada, en particular una superficie de acero inoxidable chapada de cromo y pulimentada en forma de una banda que corre sobre rodillos. Un producto pulverulento puede obtenerse también por pulverización del producto líquido en una atmósfera a una temperatura inferior a la temperatura de solidificación del producto líquido. La torta puede transformarse en polvo, por ejemplo por molienda a baja temperatura.

## ES 2 291 645 T3

De acuerdo con un segundo aspecto preferido, se describe una tableta de heparina de la invención recubierta con una o varias capas de excipientes de recubrimiento de tabletas, a fin de proporcionar a la tableta un recubrimiento entérico y/o un recubrimiento que estabiliza físicamente la tableta a una temperatura igual o superior a su punto de fusión, y un proceso de recubrimiento correspondiente. Es particularmente preferida una tableta de la invención provista de un primer o único recubrimiento aplicado por un proceso de recubrimiento en seco que comprende trabajar mecánicamente un polvo de recubrimiento en la superficie de la tableta a una temperatura a la cual la tableta es suficientemente blanda para que las partículas de polvo se adhieran y permitir que las mismas se trabajen en su superficie, pero no suficientemente blanda para una deformación sustancial, en particular a una temperatura de 25°C a 10°C por debajo del punto de fusión de la tableta. Pueden añadirse una o más capas adicionales a la tableta así recubierta por procesos rutinarios de recubrimiento farmacéutico conocidos en la técnica. La tableta de la invención puede construirse también alrededor de un núcleo inerte.

Una tableta de acuerdo con la invención puede producirse a partir de la composición de tableta oral de heparina de la invención por compresión del producto pulverulento mencionado anteriormente o por moldeo o cualquier otro proceso adecuado. De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, el moldeo se realiza en un molde cubierto con un agente antiadherente o estratificado.

Por medio de ejemplos se ha encontrado sorprendentemente que la composición de tabletas orales de heparina sólidas de la invención aumenta la absorción de la heparina en el tracto gastrointestinal y/o prolonga su eficacia.

En lo que sigue se explicará la invención con mayor detalle por medio de los ejemplos no limitantes siguientes.

### Descripción de realizaciones preferidas

*Materiales.* Los materiales lípidos utilizados se enumeran en la Tabla 1.

TABLA

*Materiales lípidos*

| Nombre comercial y procedencia                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Galactolípidos de avena (CPL-galactolípidos ; Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suecia)          |
| Monoglicérido de cadena media (Akoline MCM; Karlshams AB, Karlshamn, Suecia)                              |
| Estearina de almendra de palma (fracción de aceite de almendra de palma; Karlshams AB, Karlshamn, Suecia) |
| Heparina (peso molecular bajo; Calbiochem, p. no. 375097)                                                 |
| Aceite de algodón hidrogenado (Akofine NF; Karlshams AB, Karlshamn, Suecia)                               |

## ES 2 291 645 T3

### Ejemplo 1

#### *Preparación de una tableta por colada de una mezcla lípida fundida en un molde*

Los ingredientes de la tableta (en g) se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

#### *Composición de la tableta*

| <i>Preparación de tableta</i>            | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>C</i> | <i>D</i> |
|------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Heparina*                                | 0,08     | 0,18     | 0,21     | 0,0      |
| Agua                                     | 0,40     | 0,90     | 0,70     | 0,70     |
| Monoglicérido                            | 0,92     | 0,90     | 0,72     | 0,70     |
| CPL-galactolípido                        | 1,24     | 2,79     | 2,17     | 2,17     |
| Estearina de almendra de palma           | 1,40     | 3,15     | 2,31     | 2,52     |
| * Heparina de peso molecular bajo (LMWH) |          |          |          |          |

Los ingredientes se mezclaron y la mezcla se fundió por calentamiento a una temperatura de 60°C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas, cuando se hubo disuelto toda la heparina. Se colaron partes alícuotas (0,24 g) de la fase fundida en un molde cubierto con polvo de triglicéridos hidrogenados (Akofine NF<sup>TM</sup>). El molde se enfrió en un congelador y se recuperaron las tabletas.

### Ejemplo 2

#### *Estudio en animales*

Se utilizaron conejos NZW en todos los experimentos, y se administraron las tabletas por vía oral. Los animales recibieron 4 ó 6 tabletas seguidas por agua hasta que hubieron tragado las tabletas. Los animales se privaron de alimento durante aproximadamente 18 horas antes de la dosificación. Se tomaron muestras de sangre de las venas de la oreja en viales de citrato de sodio antes de la dosificación y 1/2, 1, 4, 6, y 8 horas después de la dosificación para determinación del APTT (Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada) en un aparato ACL 2000 de IL Coagulation Systems. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a aproximadamente 1270 G para obtener plasma para el análisis.

Los resultados expresados como % de cambio con respecto a la línea base se calcularon individualmente para cada animal. El valor APTT en la muestra de sangre tomada antes de la dosificación se considera como línea base para cada animal. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

#### *Medidas de APTT en conejos*

| Preparación de la Tableta (LMWH IU/kg) | Tiempo después de la dosificación (horas) |     |      |    |      |    |      | No. de animales |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----|------|----|------|----|------|-----------------|
|                                        | 0                                         | 0,5 | 1    | 2  | 4    | 6  | 8    |                 |
| A-475                                  | 0                                         | 47  | 51   | 63 | -5   | 35 | 8    | 3               |
| B-700                                  | 0                                         | -9  | 51   | 23 | 35   | 26 | -14  | 4               |
| C-1000                                 | 0                                         | 30  | 39,5 | 47 | 42,5 | 57 | 52,3 | 3               |
| D-0                                    | 0                                         | -15 | 4    | 6  | -22  | -9 | -5   | 7               |

# REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida oral de tabletas de heparina que tiene un punto de fusión de 25°C o más alto, que comprende un componente lípido continuo que comprende uno o más lípidos polares, uno o más lípidos no polares, opcionalmente uno o varios miembros del grupo constituido por agua y alcoholes mono- a trivalentes en una cantidad de hasta 15% en peso de la composición, y heparina seleccionada de heparina natural y heparina fraccionada.
2. La composición de la reivindicación 1, constituida sustancialmente por uno o más lípidos polares, uno o más lípidos no polares, y heparina.
3. La composición de la reivindicación 1, que consiste sustancialmente en uno o más lípidos polares, uno o más lípidos no polares, agua hasta 15% en peso, y heparina.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual dichos uno o más lípidos polares son lípidos de membrana.
5. La composición de la reivindicación 4, en la cual dichos uno o más lípidos polares se seleccionan de glicolípidos.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la cual dichos uno o más lípidos no polares son ésteres glicéricos de ácidos grasos.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la cual dichos uno o más lípidos no polares son lípidos de origen vegetal.
8. La composición de la reivindicación 7, en la cual dichos uno o más lípidos no polares incluyen triglicéridos seleccionados de fracciones de aceite de almendra de palma obtenidas por fraccionamiento comercial del aceite de almendra de palma.
9. La composición de la reivindicación 7, en la cual dichos uno o más lípidos no polares incluyen monoglicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> y/o monoglicéridos C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>.
10. La composición de la reivindicación 1, que comprende agua y uno o más alcoholes mono- a trivalentes.
11. La composición de la reivindicación 10, en la cual el alcohol monovalente es etanol.
12. La composición de la reivindicación 10, en la cual el alcohol bivalente a trivalente se selecciona de 1,2-propilenglicol, polietilenglicol de peso molecular bajo, y glicerol.
13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-12, que comprende hasta 10% en peso de agua.
14. La composición de la reivindicación 13, que comprende hasta 5% en peso de agua.
15. La composición de la reivindicación 4, en la cual dichos uno o más lípidos polares se seleccionan de fosfolípidos.
16. Un proceso para la producción de una tableta oral de heparina que tiene un punto de fusión de 25°C y más alto, que comprende:
  - mezclar uno o varios lípidos polares con uno o varios lípidos no polares a una primera temperatura a la cual al menos uno de dichos componentes se encuentra en estado líquido,
  - disolver, en la fase lípida líquida continua obtenida, heparina seleccionada de heparina natural y heparina fraccionada,
  - enfriar la solución de heparina en la fase lípida o porciones de la misma a una elevada temperatura a la cual se solidifica,
  - formar tabletas por realización del paso de enfriamiento con partes alícuotas de la solución o a partir de un producto a granel obtenido en el paso de enfriamiento.
17. El proceso de la reivindicación 16, en el cual dicha primera temperatura es 25°C y superior.
18. El proceso de la reivindicación 16 ó 17, en el cual dicha solución se enfría a granel, que comprende la formación de un producto pulverulento a partir de dicho producto a granel.

## ES 2 291 645 T3

19. El proceso de la reivindicación 16 ó 17, en el cual dicha solución se alimenta a una tobera y se pulveriza sobre una superficie o en el interior de una cavidad que tiene una temperatura inferior al punto de fusión del líquido, formándose de este modo un producto pulverulento.

20. El proceso de la reivindicación 17 ó 18 para la producción de una tableta oral de heparina que comprende comprimir el producto pulverulento en una tableta.

21. El proceso de la reivindicación 20, que comprende cubrir el o los troqueles y/o la matriz para el prensado de la tableta con un anti-adherente antes de la compresión.

22. El proceso de la reivindicación 21, en el cual el anti-adherente se selecciona de ácido esteárico o una sal del mismo.

23. El proceso de la reivindicación 16, en el cual el enfriamiento se lleva a cabo por vertido de una parte alícuota de dicha solución en un molde, formándose con ello una tableta.

24. El proceso de la reivindicación 23, en el cual el molde se cubre con un anti-adherente antes del vertido.

25. El proceso de la reivindicación 24, que comprende recubrir dicha tableta con uno o varios excipientes farmacéuticos pulverulentos.

26. El proceso de la reivindicación 25, en el cual dichos uno o varios excipientes se manipulan mecánicamente en la superficie de la tableta a fin de formar un recubrimiento.

27. Una tableta oral de heparina constituida esencialmente por una fase lípida continua, que comprende opcionalmente un núcleo inerte, en la cual la fase lípida puede comprender opcionalmente uno o varios miembros del grupo constituido por agua y alcoholes mono- a trivalentes en una cantidad de hasta 15% en peso de la fase lípida, teniendo la composición un punto de fusión de 25°C o más alto y comprendiendo uno o más componentes lípidos polares en combinación con uno o más componentes lípidos no polares, y heparina seleccionada de heparina natural y heparina fraccionada.

28. Una tableta oral de heparina que comprende un núcleo que tiene un punto de fusión de 25°C o más alto, estando constituido el núcleo por una fase lípida continua y comprendiendo opcionalmente un núcleo inerte, comprendiendo la fase lípida continua uno o varios componentes lípidos polares, uno o varios componentes lípidos no polares, en donde la fase lípida puede comprender opcionalmente uno o varios miembros del grupo constituido por agua y alcoholes mono- a trivalentes en una cantidad de hasta 15% en peso de la fase lípida, y heparina seleccionada de heparina natural y heparina fraccionada, que comprende adicionalmente un recubrimiento constituido por excipientes farmacéuticos.

29. La tableta de la reivindicación 27 ó 28, en la cual el recubrimiento comprende uno o más sub-recubrimientos constituidos por excipientes farmacéuticos.